Postverlagsort Berlin

4/B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

BOSTON
★ JAN 2 1962 ★
MEDICAL LIBRARY

HERAUSGEGEBEN VON

J. BÖCK, WIEN — E. ENGELKING, HEIDELBERG — H. K. MÜLLER, BONN — E. SCHRECK, ERLANGEN

SCHRIFTLEITUNG

E. ENGELKING
HEIDELBERG

164. BAND, 1. HEFT

MIT 80 TEXTABBILDUNGEN UND EINEM PORTRÄT

(ABGESCHLOSSEN AM 17. NOVEMBER 1961)

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.

Preis DM 38.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag
Heidelberg 1, Postfach 3027
Fernsprecher 2 79 01, Fernschreibnummer 04-61 723
Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01, Fernschreibnummer 01-83 319

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

164. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 1. Heft

Seite

Porträt Professor Pillat

Sachsenweger, R., Ursachen und Frequenz des seitenungleichen Pseudostrabismus. Mit 3 Textabbildungen 1

Stepanik, J., Tonographische und differentialtonometrische Untersuchungen über die Wirkung von Ismelin-Augentropfen (Ciba) bei Glaucoma simplex 6

Rosengren, B., Eine Methode zum zeitigen Nachweis von Keratoconus. Mit 1 Textabbildung 10

Klien, B. A., Dysgenesis mesodermalis der Hornhaut und Iris mit gleichzeitigem Vorkommen von neuroektodermalen Entwicklungsstörungen. Mit 9 Textabbildungen 12

Bornschein, H., Die Dunkeladaptation des Protanomalen. Mit 2 Textabbildungen 24

Schenk, H., K. Formanek und O. Förster, Untersuchungen der Eiweißkörper in der subretinalen Flüssigkeit bei Netzhautablösung. Mit 1 Textabbildung 29

Trichtel, F., und G. Papapanos, Über den Penicillinspiegel in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von Penicillin G und V. Mit 4 Textabbildungen 42

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf Seite 3

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses von Seite 2

Oppel, O., Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz (A:aK) bei operativ korrigierten Schielenden. Mit 16 Textabbildungen 49

Jaeger, W., P Grützner und W. Oser, Wie erklärt sich der Unterschied der Einstellungen von Protanomalen und Deuteranomalen am Anomaloskop? Mit 4 Textabbildungen 63

Sobański, J., B. Domżal, T. Sulat und H. Żelawska, Über die Behandlung des Begleitschielens (Astereoskopie) bei Jugendlichen und Erwachsenen . 72

Blodi, F. C., Zur Prognose des Retinoblastoms. Mit 4 Textabbildungen . . . 78

Söltz-Szöts, J., und U. R. Nemetz, Kritische Bemerkungen zur Gewebskultur menschlicher Hornhaut. Mit 11 Textabbildungen 86

Kunz, Ch., G. Zehetbauer und P. Kraus, Erstmaliger Nachweis von Adenovirus Typ 8 bei Keratoconjunctivitis epidemica in Österreich. Mit 2 Textabbildungen 95

Seitelberger, F., und U. R. Nemetz, Beitrag zur Frage der gittrigen Hornhautdystrophie. Mit 6 Textabbildungen 102

Kask, H., Ergebnisse der statischen Perimetrie bei retrobulbärer Neuritis. Mit 6 Textabbildungen 112

Lassman, G., und R. Gittler, Das celluläre Geschehen am Limbus der Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation unter Einwirkung von Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin und Ecolid. Mit 5 Textabbildungen . . . 120

Badtke, G., Angeborener durchgreifender Hornhautdefekt und komplexe Mißbildungen der vorderen Bulbusschnitte nebst Anomalien der Wirbelsäule bei einem Kaninchen-Jungtier nach O_2-Mangel-Schädigung am 9. Entwicklungstage. Mit 6 Textabbildungen 133

Monographien
aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie

Herausgegeben von M. Müller, Bern · H. Spatz, Gießen · P. Vogel, Heidelberg

Vor kurzem erschien:

91. Heft

Studien zur Pathogenese der myotonischen Dystrophie

Von Dr. E. Kuhn,

Privatdozent der Inneren Medizin, Oberarzt der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Heidelberg

Mit 27 Abbildungen. VI, 90 Seiten Gr.-8°. 1961. Steif geheftet DM 29,60

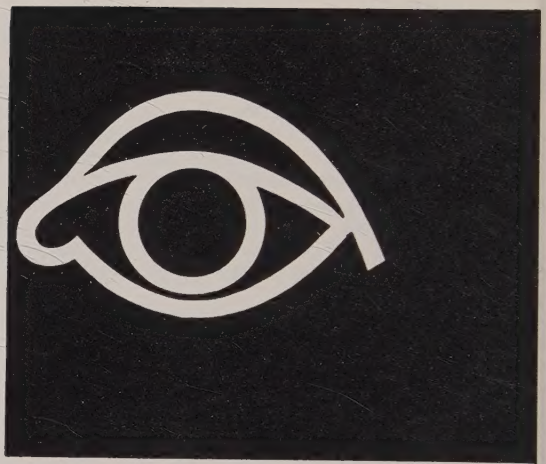
INHALTSÜBERSICHT

Einleitung und Fragestellung · Endokrinologische Untersuchungen · Stoffwechseluntersuchungen · Cardiologische Untersuchungen · Versuch einer Theorie über die Entstehung der myotonischen Dystrophie · Literatur · Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges



PARAXIN®-

AUGENSALBE

boehringer

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

Foto: Willy Hlosta, Wien

A. Pillat

Herrn Professor Dr. A. PILLAT
die herzlichsten Glückwünsche zum 70. Geburtstag am 10. 12. 1961.
Ihm sind alle Beiträge dieses Heftes gewidmet.

Graefes Archiv
Band 164 (1961)

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 1—5 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. R. Sachsenweger)

Ursachen und Frequenz des seitenungleichen Pseudostrabismus

Von

R. Sachsenweger

Mit 3 Textabbildungen

Problemstellung

Sensorische und optische Asymmetrien zwischen beiden Augen sind in der Vergangenheit wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen und haben zu dem Schluß geführt, daß von einer Gleichheit beider Augen nur selten gesprochen werden kann. Die wichtigsten derartigen Asymmetrien sind: Anisometropien, Akkommodationsdifferenzen (Siebeck 1956), Anisopien (Cibis 1952), Anisodominanzen (Miles 1954), Anisophorien (Friedenwald 1936), sensorische Anisovalenzen (Sachsenweger 1958), Aniseikonien.

Speziell über die Seitenungleichheit des scheinbaren Schielwinkels, die man in Parallele zu den obengenannten Begriffen — wenn auch nicht gerade vorteilhaft — als Aniso-Pseudostrabismus bezeichnen könnte, liegen zur Zeit noch keine Untersuchungen vor. Sie hat in der Literatur bislang kaum Erwähnung und Beachtung gefunden, wahrscheinlich deswegen, weil ihre praktische Bedeutung recht gering zu sein scheint. Bedenkt man jedoch, daß das letzte Jahrzehnt eine außerordentliche technische Perfektion in der exakten Messung der Schielwinkel brachte, so ist damit notwendigerweise auch der scheinbare Schielwinkel mehr in das Blickfeld klinischen Interesses gerückt, wenn auch zunächst nur durch die Notwendigkeit, den Anteil des scheinbaren Schielwinkels im Gesamtbild des Schielens genauer zu eliminieren.

Die im nachfolgenden geschilderten Untersuchungen sollten ermitteln, mit welcher Häufigkeit, in welchem Ausmaß und durch welche Ursachen sich die Größen des scheinbaren Schielwinkels in den beiden Augen eines Menschen unterscheiden.

Der scheinbare Schielwinkel wurde bei den Versuchspersonen photographisch gemessen; die Methode ist in dieser Zeitschrift, Bd. 161, S. 391—398 (1959), ausführlich beschrieben und diskutiert worden. Die Messungen erfolgten ohne Auswahl an stationären und ambulanten Patienten im Alter von 14—65 Jahren. Die Refraktion wurde in Homatropin-Skiaskopie bestimmt.

Die Häufigkeit unterschiedlicher scheinbarer Schielwinkel beider Augen

Sofern man auch kleinste Differenzen in der Größe des scheinbaren Schielwinkels beider Augen berücksichtigt, gibt es nur sehr wenige Augen, die vollkommen übereinstimmen. Jedoch kommt kleineren Differenzen zweifellos keinerlei Bedeutung zu, ebenso wie kleine Differenzen der Brechkraft beider Augen, kleine Aniseikonien aus eben dem gleichen Grunde im allgemeinen nicht registriert werden.

Außerdem darf nicht übersehen werden, daß jede Meßmethode eine gewisse Fehlerbreite aufweist, so daß ein Teil der festgestellten kleinen Asymmetrien gar nicht durch eine reale Situation, sondern durch Unvollkommenheiten des Meßvorganges bedingt sein können. Dieser Faktor ist auch bei den sonst sehr verläßlichen Messungen des scheinbaren Schielwinkels auf photographischem Wege nicht unbedeutend. Wenn auch leicht festgestellt werden kann, ob der Patient zur Zeit der photographischen Aufnahme in vorgeschriebener Weise fixiert hat oder nicht, so sind doch die unwillkürlichen Augenbewegungen, die immerhin einige Winkelminuten ausmachen, nicht exkludierbar.

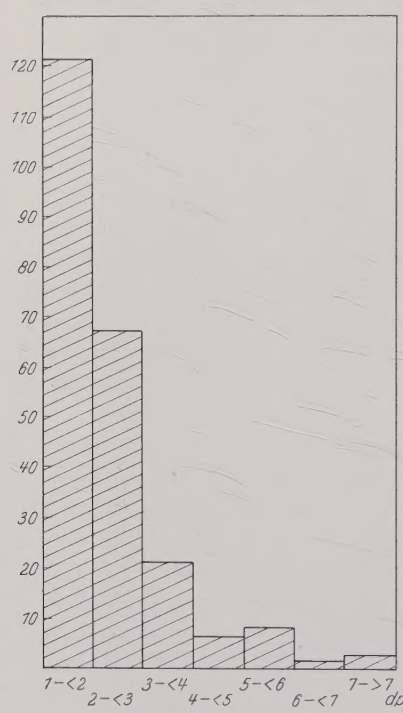


Abb. 1. Häufigkeitspolygon der Augenpaare mit Seitendifferenzen beim scheinbaren Horizontalschielen unter 887 Patienten (s. Text). Abszisse: Seitendifferenzen des scheinbaren Horizontalschielens in Winkelgrad. Ordinate: Anzahl der Augenpaare

Aus allen diesen Gründen ist es opportun, Unterschiede bis zu 0,5° bei der Messung des scheinbaren Schielwinkels beider Augen unbeachtet zu lassen. Die Auswertung aller höheren Seitendifferenzen ergibt das Polygon der Abb. 1. Es zeigt sich dabei eine Verteilung, wie sie bei den meisten unkomplizierten biologischen Variationen zu finden ist. Nur solche Augenpaare wurden berücksichtigt, die keine oder nur eine Anisometropie von unter 3 dptr aufwiesen.

Unter 887 Patienten ergab sich bei 26% seitenunterschiedliches scheinbares Horizontalschielen.

Besonders häufig kommen Differenzen der scheinbaren Schielwinkel beider Augen bei höheren Myopien vor. Ursache hierfür ist zweifelsohne die Vielfältigkeit der Entwicklungsabläufe und der Topik am hinteren Augenpol Achsenmyoper, die sehr unterschiedliche Grade von Verlagerungen der Macula gegenüber den optischen Achsen der Linse und der Hornhaut mit sich bringen.

Ein Zusammenhang der Seitenunterschiedlichkeit des scheinbaren Schielwinkels mit der Refraktion der Hornhautvorderfläche konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Seitenungleichheit des scheinbaren Schielwinkels bei Anisometropie

Daß die Höhe des scheinbaren Schielwinkels von der Refraktion des Auges maßgeblich abhängt, ist der Ophthalmologie bereits seit DONDERS (1866) bekannt: Bei Hypermetropen ist der durchschnittliche scheinbare

Schielwinkel größer als bei Myopen, bei denen er sogar zum scheinbaren Einwärtsschielen führen kann. Allerdings trifft man bei Reihenuntersuchungen beachtenswert viele Augen an, die ganz eindeutige Ausnahmen hiervon bilden.

Ursachen für diese Abhängigkeit des scheinbaren Schielwinkels von der Refraktion sind weniger Irregularitäten im optischen System des

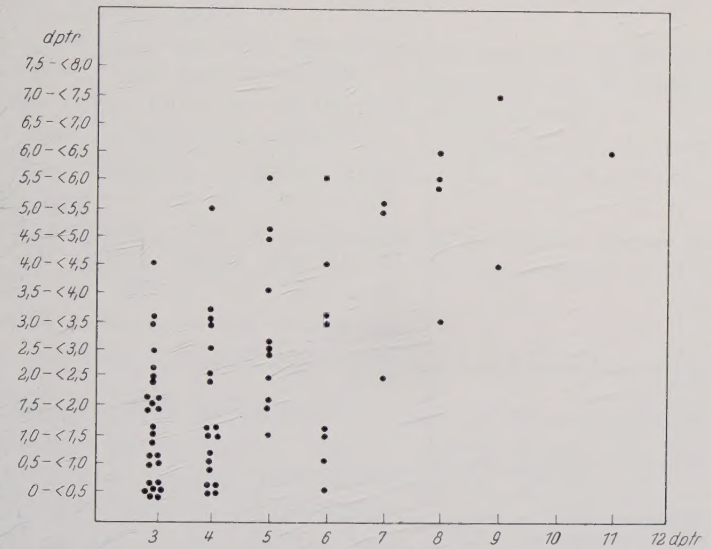


Abb. 2. Vorkommen von Seitendifferenzen des scheinbaren Horizontalschielens bei Anisometropien. Abszisse: Refraktionsunterschiede zwischen beiden Augen in dptr. Ordinate: Seitendifferenzen des scheinbaren Horizontalschielens in Winkelgraden

Auges, sondern Verlagerungen der Macula bzw. Änderungen im Abstand Papille—Macula, die nicht selten sogar bei der ophthalmoskopischen Untersuchung hochgradig Myoper auffallen können.

Es ist somit kein Wunder, daß bei Anisometropien Seitenunterschiede des scheinbaren Schielwinkels gehäuft vorkommen, und zwar um so stärker, je höher die Anisometropie ist. Das Diagramm der Abb. 2 zeigt diese Korrelationen unverkennbar; es berücksichtigt nur solche Augenpaare, die eine Anisometropie von 3 dptr und höher aufwiesen, wobei Astigmatismen mitgewertet wurden. Die Korrelation zwischen Anisometropie und seitenunterschiedlichem scheinbarem Schielwinkel ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01% gesichert. Korrelationskoeffizient 0,62.

Seitenunterschiedliches scheinbares Höhenschielen

Die photographische Messung des scheinbaren Schielwinkels gestattet ohne zusätzliche Arbeit auch die Registrierung des scheinbaren Höhenschielens. Die Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Seiten-

unterschiede des scheinbaren Höhenschielwinkels hat zwar nur theoretische Bedeutung, sei aber dennoch kurz mitgeteilt.

Seitenunterschiede im scheinbaren Höhenschielen sind nicht sehr häufig (18%) und in ihrem Grade wenig ausgiebig. Die Verteilung des seitenunterschiedlichen scheinbaren Höhenschielens bringt das Polygon der Abb. 3. Auch hier drängt sich die Masse des Untersuchungsgutes eng um den Mittelwert zusammen, weil excessive Variationen relativ selten sind.

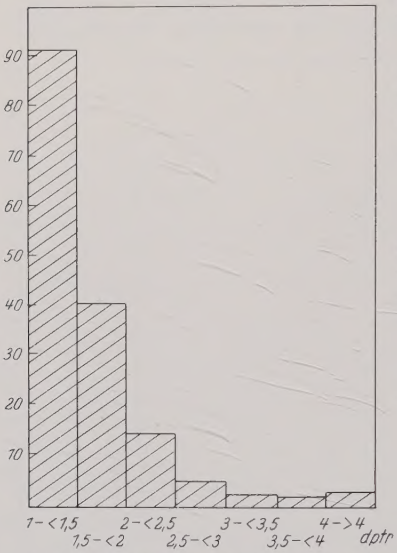


Abb. 3. Häufigkeitspolygon der Augenpaare mit Seitendifferenzen beim scheinbaren Höhenschielen unter 887 Patienten (s. Text). Abszisse: Seitendifferenzen des scheinbaren Höhenschielens in Winkelgraden. Ordinate: Anzahl der Augenpaare

Bemerkenswerterweise scheint auch seitenungleiches scheinbares Höhenschielen bei Myopen etwas häufiger vorzukommen als in anderen Augen. Die Gründe hierfür dürften die gleichen sein, wie sie für die Seitenungleichheit des scheinbaren Horizontalschielens diskutiert wurden.

Abschließende Bemerkungen

Daß seitenungleiche scheinbare Schielwinkel bedingt werden durch Anomalien des optischen Systems, ist wohl möglich, jedoch extrem selten; A. v. Graefe (1854) hat einen derartigen Fall beschrieben. Zumeist liegt die Ursache in Bildungsvariationen am Augenhintergrund.

Daher kommt Seitenungleichheit des Pseudostrabismus bei der durch einen bildungsanomalen Fundus ausgezeichneten höhergradigen Achsenmyopie besonders häufig vor. Das gleiche gilt für Anisometropien. Anomalien bzw. Variationen in der Topik der Macula sind aber allem Anschein nach auch die häufigste Ursache für die Seitenungleichheit des scheinbaren Schielwinkels in denjenigen Augenpaaren, die keine Anisometropie des Gesamtsystems aufweisen.

Verwundern muß es, daß seitenunterschiedliche scheinbare Schielwinkel dem Augenarzt nur selten auffallen, praktisch nur bei einseitiger hoher Myopie. Ursache hierfür ist zunächst der Umstand, daß ein Schielwinkel von 2^0 sowieso kaum mit dem bloßen Auge festgestellt werden kann. Wesentlicher aber dürfte sein, daß wir gerade im Antlitz des Menschen an vielerlei Asymmetrien gewöhnt sind, ja daß sogar ein Gesicht, das vollkommen symmetrisch gebaut wäre, mehr auffallen würde als diejenigen Gesichter, die erheblicher als gewohnt asymmetrisch

gebaut sind. Auch die Asymmetrie des scheinbaren Schielwinkels stellt somit ein Charakteristikum individueller Physiognomie des Menschen dar.

Zusammenfassung

Messungen des scheinbaren Schielwinkels an 887 Augenpaaren mit einer photographischen Methode ergaben hinsichtlich der Seitenunterschiedlichkeit folgendes:

1. Scheinbares Aus- bzw. Einwärtsschielen mit einer größeren Seitendifferenz als $0{,}5^0$ war relativ häufig und kam bei etwa 26% aller untersuchten Augenpaare vor. Die Differenz überstieg selten 4^0.

2. Größere Seitendifferenzen beim scheinbaren Horizontalschielen traten vor allem bei höherer Anisometropie und bei hochgradiger Myopie auf.

3. Seitendifferenzen im scheinbaren Höhenschielen kamen bei 18% aller untersuchten Augenpaare vor und betrugen selten mehr als $2{,}5^0$.

Literatur

Cibis, R. A.: Falsche Tiefenwahrnehmung, verursacht durch Verrollung. Arch. Ophthal. (Chicago) **47**, 31—32 (1952).

Donders, F. C.: Die Anomalien der Refraktion und Akkommodation des Auges. Wien 1866.

Friedenwald, J. S.: Diagnosis and treatment of anisophoria. Arch. Ophthal. (Chicago) **15**, 283—307 (1936).

Graefe, A. v.: Fall von scheinbarer Netzhaut-Inkongruenz durch anomalen Eintritt des Opticus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., Abt. I **1**, 435 (1854).

Miles, P. W.: An analysis of depth factors in anisopia and anisodominance. Amer. J. Ophthal. **37**, 98—106 (1954).

Sachsenweger, R.: Sensorische Fusion und Schielen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 502—528 (1958).

— Die photographische Messung des scheinbaren Schielwinkels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 391—398 (1959).

— Die Variabilität des scheinbaren Schielwinkels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 166—177 (1960).

Siebeck, R.: Der binokulare Sehakt bei angeborenen und früh erworbenen Bewegungsstörungen der Augen. Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 173 -181 (1956).

Prof. Dr. R. Sachsenweger,
Universitäts-Augenklinik, Leipzig C 1, Liebigstr. 14

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 6—9 (1961)

Aus der Augenabteilung des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz
(Vorstand: Dr. J. Stepanik)

Tonographische und differentialtonometrische Untersuchungen über die Wirkung von Ismelin-Augentropfen (Ciba) bei Glaucoma simplex

Von

J. Stepanik

Das unter dem Namen Ismelin im Handel registrierte blutdrucksenkende Mittel wurde in den Laboratorien der Firma Ciba synthetisiert und entspricht chemisch einem 2-(octahydro-1′-azocinyl)äthylguanidin-sulfat, kurz Guanethidin genannt. Tierexperimente von Maxwell et al. (1960) haben gezeigt, daß diese Substanz das sympathische Nervensystem hemmt, indem sie an den sympathischen Nervenendigungen das Freiwerden der Überträgersubstanz verhindert.

Wie an einer anderen Stelle bereits berichtet wurde (Stepanik 1961) senkt Ismelin bei an Glaucoma simplex erkrankten Augen, als 10%ige wäßrige Lösung in den Bindehautsack eingetropft, signifikant den Augendruck: Die drucksenkende Wirkung setzt 60 min nach der Applikation dieser Tropfen ein und erreicht innerhalb der darauffolgenden Stunde etwa das 0,6fache der augendrucksenkenden Wirkung von 1%igen Pilokarpin-Augentropfen. Auf welchem Wege diese augendrucksenkende Wirkung des Ismelins zustande kommt, soll nun mit Hilfe der Tonographie näher untersucht werden.

Bei 16 Patienten, deren beide Augen an Glaucoma simplex erkrankt waren, wurde am 1. Versuchstag um 16 Uhr eine Tonographie beiderseits durchgeführt, am 2. Versuchstag um 12 Uhr Ismelin-Augentropfen (i.e. 10%ige wäßrige Lösung von Guanethidin) lediglich in das linke Auge eingetropft und um 16 Uhr neuerlich beiderseits tonographiert. Die jeweils 4 min dauernde Tonographie wurde mit dem Elektrotonometer der Firma Mueller u. Comp. (Chicago, USA) durchgeführt. Die Resultate der Messungen des ersten und des zweiten Versuchstages wurden miteinander verglichen und die sich ergebenden Differenzen statistisch ausgewertet. Da beide zum Vergleich herangezogenen Messungen an ein und demselben Auge durchgeführt worden sind und der Dehnungskoeffizient, wie später noch erwähnt wird, durch das Mittel nicht beeinflußt wurde, konnte auf die Berechnung „absoluter“ C-Werte (Stepanik 1960) verzichtet und die Formeln

$$C = \frac{\Delta V}{(P_{td} - \Delta P_v - P_0) \cdot t} \tag{1}$$

und

$$F = C \cdot (P_0 — 4) \tag{2}$$

angewendet werden. C ist dabei der Koeffizient des Kammerwasserabflußvermögens, ΔV das während der Tonographie aus dem Auge verdrängte Volumen, P_{td} der Mittelwert des Augendruckes während der Tonographie, ΔP_v die durch das Auf-

setzen des Tonometers bewirkte Steigerung des episkleralen Venendruckes, P_0 der Augendruck vor Beginn der Tonographie, t die Dauer der Tonographie in Minuten und F schließlich das Minutenvolumen des Kammerwasserabflusses in mm³. Die Anwendung der Formel 2 wird anderswo ausführlich begründet (Stepanik 1960).

Jeder Tonographie wurde eine Messung des Augendruckes mit dem Applanationstonometer von Goldmann unmittelbar vorausgeschickt und unter Heranziehung des Ergebnisses dieser Messung und des ersten Ablesewertes des Elektrotonometers der Dehnungskoeffizient der Bulbushüllen E aus dem Nomogramm 1955 von Friedenwald abgelesen.

Wie Tabelle 1 zeigt, wurde der Dehnungskoeffizient E durch Ismelin nicht verändert: Er entsprach am 1. Versuchstag $0{,}022 \pm 0{,}00117$ und am 2. Versuchstag, 4 Std nach Applikation von Ismelin-Augentropfen, $0{,}0215 \pm 0{,}00106$. Die Differenz beider Messungen war statistisch nicht signifikant ($t = 0{,}4$, $P > 0{,}05$).

Tabelle 1. *Das Verhalten des Dehnungskoeffizienten E vor (E_1) und 4 Std nach (E_2) Verabreichung von 10%igen Ismelin-Augentropfen*

$n=16$	E_1	E_2	$E_1 - E_2$
$\bar{x}$	0,022	0,0215	+0,0005
$s_{\bar{x}}$	±0,0117	±0,00106	±0,00124
		t	0,4
		P	>0,05

Mittelwerte (x) von an 16 Augen angestellten Differentialtonometrien: Applanationstonometer (Goldmann) versus Elektrotonometer (Mueller & Comp.). Nomogram: Friedenwald 1955.

Die Ergebnisse der tonographischen Messungen und deren statistische Auswertungen haben gezeigt, daß bei den mit Ismelin-Augentropfen behandelten linken Augen die Tension von $24{,}6 \pm 2{,}64$ auf $20{,}5 \pm 2{,}18$ mm Hg abgefallen und gleichzeitig der Koeffizient des Kammerwasserabflußvermögens C von $0{,}173 \pm 0{,}024$ auf $0{,}212 \pm 0{,}025$ angestiegen ist. Die Veränderung beider Faktoren ist statistisch gesichert ($P < 0{,}05$ und $< 0{,}01$). Das Minutenvolumen des Kammerwasserabflusses F war hingegen statistisch nicht signifikant verändert ($P > 0{,}05$).

Bei den nicht behandelten rechten Augen derselben Versuchspersonen blieben alle 3 Faktoren, der Augendruck, der Koeffizient des Kammerwasserabflußvermögens und das Minutenvolumen des Kammerwasserabflusses durchwegs unverändert ($P > 0{,}05$). Durch letzteres werden die bei den behandelten linken Augen festgestellten Änderungen des Augendruckes und des Koeffizienten C noch unterstrichen.

Diese Untersuchungen zeigen, daß Ismelin-Augentropfen den Augendruck bei an Glaucoma simplex erkrankten Augen senken, indem sie den Widerstand, den das Kammerwasser beim Verlassen des Auges zu überwinden hat, herabsetzen, eine Wirkung also, wie sie bei lokaler Anwendung parasympathicusfördernder Mittel allgemein bekannt ist. Dieser Befund könnte dadurch erklärt werden, daß Ismelin die sympathische

Tabelle 2

	Rechtes Auge ($n=16$)						Linkes Auge ($n=16$)					
	1. Tag (ohne Medikation)			2. Tag (ohne Medikation)			1. Tag (ohne Medikation)			2. Tag 4 Std nach Ismelin 10%		
	AT_1	C_1	F_1	AT_2	C_2	F_2	AT_3	C_3	F_3	AT_4	C_4	F_4
$\bar{x}$	23,3	18,4	3,02	24,0	18,1	2,88	24,6	0,173	2,76	20,5	0,212	2,99
$s_{\bar{x}}$	±2,01	±0,023	±0,31	±2,5	±0,02	±0,24	±2,64	±0,024	0,3	±2,18	±0,025	±0,321
	AT_1-AT_2		C_1 C_2		F_1-F_2		AT_3-AT_4		C_3-C_4		F_3-F_4	
$\bar{x}$	−0,7		+0,003		+0,14		+4,1		−0,045		−0,228	
$s_{\bar{x}}$							±1,73		±0,0015		±0,202	
$t_{(15)}$							2,37		3,0		1,12	
P	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05		<0,01		>0,05	

Augendruckwerte (Applanationstonometer von Goldmann, AT), Koeffizient des Kammerwasserabflußvermögens (C) und das Minutenvolumen des Kammerwasserabflusses (F), gemessen bei 16 Versuchspersonen: am linken Auge einen Tag vor und 4 Std nach dem Eintropfen von 10%igen Ismelin-Augentropfen (Ciba), und am rechten Auge zum gleichen Zeitpunkt wie links, jedoch ohne Verabreichung von Ismelin (Kontrollaugen).

Innervation in dem behandelten Auge hemmt und damit ein Überwiegen des Parasympathicus bewirkt.

Soweit den bisherigen Untersuchungen zu entnehmen ist, werden Ismelin-Augentropfen wegen ihrer relativ geringen drucksenkenden Wirkung als alleinige Therapie bei Glaukom kaum in Erwägung gezogen werden. Dagegen ist zu erwarten, daß die Wirkung der Parasympathicomimetica durch Ismelin verstärkt wird. Es ist ferner möglich, daß Ismelin lokal angewendet auch in die Innervation der Blutgefäße eingreift und den peripheren Widerstand im Blutkreislauf des Auges herabsetzt, ohne den allgemeinen arteriellen Blutdruck nennenswert zu beeinflussen und so die Durchblutung der Augenhäute fördert.

Wieweit diese Aspekte, die in der lokalen Anwendung von Ismelin ein neues therapeutisches Adjuvans bei der Behandlung des Glaucoma simplex erkennen lassen, tatsächlich zutreffen, kann erst nach weiterer klinischer Erprobung endgültig beurteilt werden.

Zusammenfassung

Bei 16 Patienten, deren beide Augen an Glaucoma simplex erkrankt waren, wurden Ismelin-Augentropfen (i.e. 10%ige wäßrige Lösung von Guanethidin) in jeweils eines der beiden Augen eingetropft und die Wirkung dieses Mittels mit Hilfe der Differentialtonometrie und der Elektrotonographie geprüft.

Der Dehnungskoeffizient der Bulbushüllen blieb durch Ismelin unbeeinflußt, ebenso das Minutenvolumen des Kammerwasserabflusses. Dagegen war die Tension und der Kammerwasserabflußwiderstand signifikant herabgesetzt. Abgesehen von der Intensität und der Dauer der Wirkung ist daher der Wirkungseffekt des lokal angewendeten Ismelins dem der Miotica gleichgerichtet.

Literatur

Maxwell, R. A., A. J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski u. A. I. Daniel: Pharmakologie von Guanethidin, einer blutdrucksenkend wirkenden Substanz mit spezifischer peripher Sympathicushemmung. Schweiz. med. Wschr. **90**, 109—113 (1960).

Stepanik, J.: Tonographie. Fortschr. Augenheilk. **11** (1961).

— Das Verhalten des Augendruckes von an Glaucoma simplex erkrankten Augen nach lokaler Anwendung von Guanethidin (Ismelin, Ciba). Klin. Mbl. Augenheilk. (im Druck).

Dr. J. Stepanik, Wien VIII (Österreich), Schlösselgasse 22

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 10—11 (1961)

Aus der Univ.-Augenklinik Göteborg (Direktor: Prof. Dr. B. Rosengren)

Eine Methode zum zeitigen Nachweis von Keratoconus

Von

Bengt Rosengren

Mit 1 Textabbildung

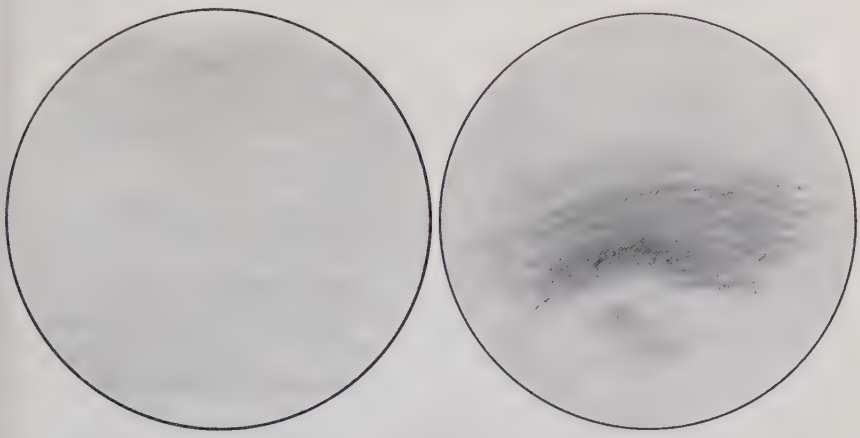
Die subjektiven Symptome bei Keratoconus bestehen in einem langsamen Nachlassen der Sehschärfe, das jedoch keine sicheren diagnostischen Hinweise gibt. Auch die objektiven Symptome sind anfangs wenig charakteristisch. In einigen Fällen liegt eine Myopisierung vor und im Ophthalmometer kann man einen unregelmäßigen Astigmatismus beobachten. Nach Schieck sieht man schon im frühen Stadium mit Hilfe der Skiaskopie, „daß der Schatten nicht in gerader Richtung über die Pupille wandert, sondern sich radiär um eine nahe der Hornhautmitte gelegene sagittale Achse dreht". Bei fortgeschritteneren Fällen beobachtet man mit der Placidosschen Scheibe eine Deformierung des Reflexbildes, eventuell mit Verschiebung des Hornhautscheitels, und beim Blick nach unten kann sich die konische Form der Hornhaut gegen das untere Augenlid abzeichnen.

Da die Diagnostik in frühen Fällen heikel sein kann, möchte ich ein diagnostisches Kennzeichen beschreiben, welches von Dozent Sölve Stenström und mir beobachtet wurde und welches mehr als zehn Jahre lang an der Augenklinik in Göteborg angewandt und erprobt wurde.

Wenn man mit Hilfe eines elektrischen Augenspiegels mit paraxialer Lichtquelle Licht durch die Pupille in ein Auge wirft, kann man sehen, wie die Pupille in einem hypermetropen Auge stärker nach oben, in einem myopen Auge stärker nach unten aufleuchtet. Sucht man durch Vorsetzen von Gläsern den neutralen Punkt auf — wie bei der Sciascopia statica —, welches für das emmetrope Auge ein Einsetzen von +2 D bedeutet, leuchtet die Pupille diffus auf. Anders verhält es sich mit einem Auge mit Keratoconus. In diesem zeichnet sich ein horizontal liegender, oft bogenförmiger dunkler Schatten, manchmal mit Ansätzen zu doppelten Konturen ab. Dieses Bild ist sehr charakteristisch und ich habe es nur bei Keratoconus deutlich gesehen.

Bei einer Gelegenheit konnte ich bei einem 20jährigen Manne die Entwicklung eines Keratoconus folgen. Am rechten Auge war die Sehschärfe 1,5 aber in der Pupille konnte man jedoch nach Vorsetzen von +2 D in durchfallendem Lichte eine helle Zone oben und unten beobachten, während sie im übrigen diffus rot leuchtete (Abb. 1a). Auf

der linken Seite, wo sich ein ausgesprochener Keratoconus mit Verschlechterung der Sehschärfe bis 0,2 entwickelte, konnte man schon von Anfang an einen horizontalen Schatten wahrnehmen (Abb. 1 b).



a b

Abb. 1a u. b. Das Bild in durchfallendem Licht bei nicht dilatierter Pupille

Literatur

Gullstrand, A.: Einführung in die Methoden der Dioptrik des Auges des Menschen, S. 108. Leipzig 1911.

Rosengren, B.: En metod för skiaskopi med den elektriska ögonspegeln. Sv. Ögonläkarförens Förhandl. 1935. Det Oftalmologiske Selskab's Forhandlinger. 1935.

— A method of skiascopy with the electric ophthalmoscope. Acta ophthal. **15**, 501 (1937); **26**, 215 (1948).

Schieck, F.: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 4, S. 242. 1931.

Strampelli, B.: Pratiche applicazioni dell'oftalmoscopio del May. Metodo rapiod di schiascopia. Clin. Oculist., Univ. Roma 1931.

— La schiascopia statica. Boll. Déoculistica **21**, 414 (1942).

Professor Dr. B. Rosengren,
Universitäts-Augenklinik, Göteborg (Schweden)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 12—23 (1961)

Aus der Augenklinik der University of Chicago, Chicago 37, U.S.A.

Dysgenesis mesodermalis der Hornhaut und Iris mit gleichzeitigem Vorkommen von neuroektodermalen Entwicklungsstörungen*

Von

Bertha A. Klien

Mit 9 Textabbildungen

Das gleichzeitige Vorkommen von neuroektodermalen und mesodermalen Entwicklungsstörungen am Auge ist nicht nur von theoretischem Interesse sondern auch von nicht unerheblicher praktischer Bedeutung. Ein Einzelbefund kann das klinische Bild in solchem Grade beherrschen, daß die diagnostischen Überlegungen in falsche Bahnen geraten und praktisch bedeutsame Fehler unterlaufen. Zwei Fälle von neuroektodermalen Tumoren, ein Dictyom und ein Retinoblastom mit Makro- bzw. Mikrocornea und anderen Befunden von Dysgenesis mesodermalis sollen dies illustrieren. Ein weiterer histologisch untersuchter Fall von akutem Keratoconus in dem das Auge axiale Myopie und verschiedene Grade von Dysgenesis mesodermalis und neuroektodermalen Fehlbildungen aufwies, ist hauptsächlich von theoretischem Interesse.

1. Fall. Ein 6 Monate altes Kind wurde wegen Lichtscheu und Röte des rechten Auges von den Eltern zur Untersuchung gebracht.

Es bestand eine ciliare Injektion dieses Auges, die Hornhaut war getrübt, ihre Durchmesser waren 14,0×14,0 mm. Die Vorderkammer war tief, die Pupille, 6,0×7,0 mm weit, reagierte nicht auf direkte Belichtung. Die Linse zeigte eine Trübung der oberen Peripherie, im übrigen war ein guter Fundusreflex erhältlich.

Das linke Auge war blaß, die Hornhaut, abgesehen von vergrößerten Durchmessern (11,5 vertikal, 14,0 mm horizontal), erschien normal.

Der intraoculare Druck war rechts 71,0 mm und links als 30,0 mm Hg Schiötz verzeichnet. Eine Diagnose von angeborenem Glaukom wurde gemacht und Behandlung mit Prostigmin, q.i.d. rechts, b.i.d. links, und oralem Acetazolamid (Diamox) eingeleitet, die den rechten Druck auf 35,0 mm Hg reduzierte.

Als sich der rechte Druck innerhalb eines Monates wieder allmählich erhöhte, wurde eine Goniotomie durchgeführt, die unmittelbar postoperativ einen unkomplizierten Verlauf zu nehmen schien.

Das Kind wurde während der nächsten Monate nicht zur Beobachtung gebracht und das rechte Auge wurde allmählich wieder schmerzhaft. Untersuchung am Ende dieses Zeitraumes ergab ein vergrößertes, blindes schmerzhaftes Auge, das nun entfernt wurde.

Messung des enucleierten Auges zeigte eine Achsenlänge von 29,0 mm und eine vertikale und frontale Dimension von 25 mm. Verdacht auf

* This work was supported in part by Grant B-3277. National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

einen intraocularen Tumor bestand nicht bis Eröffnung des Auges im größten Teil des vorderen Segmentes eine graue Masse aufzeigte, die sich histologisch als Dictyom erwies (Abb. 1).

Nach dieser Entdeckung wurde die antiglaukomatöse Behandlung des anderen Auges eingestellt. Nachfrage beim behandelnden Ophthalmo-

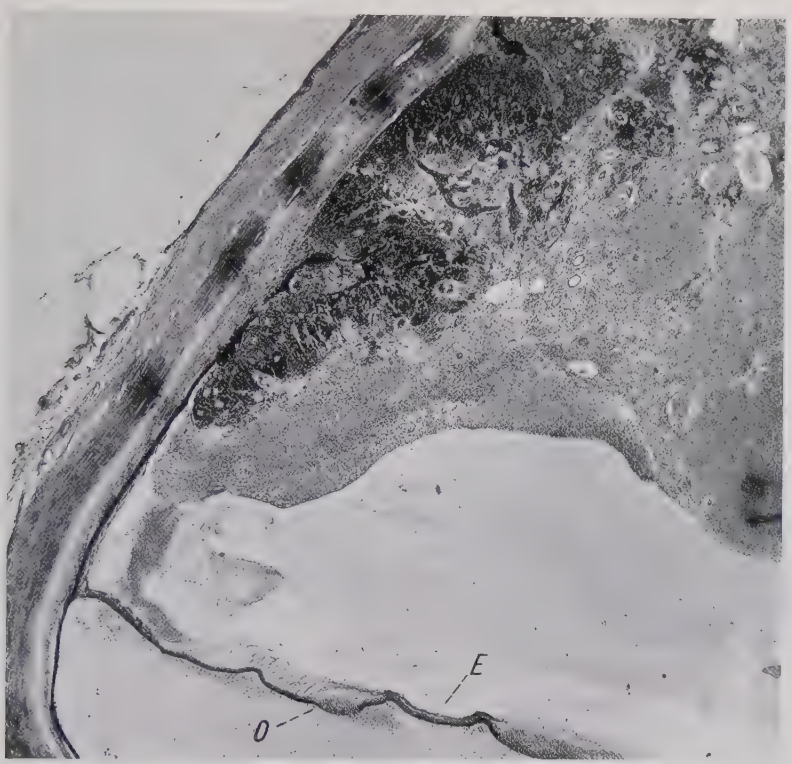


Abb. 1. Fall 1. Megalocornea (14,0 × 14,0 mm) mit Dictyom. *O* Ora serrata, *E* undifferenzierte embryonale Netzhaut. 25 ×

logen ein Jahr später zeigte, daß das linke Auge außer der Megalocornea (oder vielleicht nur Makrocornea) keinen pathologischen Befund aufwies. Auch die Augen einer jüngeren Schwester dieses Patienten waren normal.

Die histologische Untersuchung der Geschwulst zeigte zwei Hauptbestandteile, erstens neurale Elemente, die als lange zylindrische Zellen in tubularer Anordnung oder als solide Massen von kleineren, retinoblastom-ähnlichen Zellen vorhanden waren, zweitens gliöse Elemente, die dichte, aber von Hohlräumen verschiedener Größe durchsetzte Platten bildeten (Abb. 2). In den letzteren waren zahlreiche große

Zellen vorhanden, die an Ganglionzellen erinnerten und die mit Thionin- und Cresylviolettfärbung tatsächlich vielfach Nissl-Körperchen aufwiesen.

Die Linse war in den oberen Anteilen von Tumor überwachsen, nicht nur außerhalb sondern auch innerhalb der Kapsel, die in der Nähe des hinteren Poles von Tumormassen perforiert war.

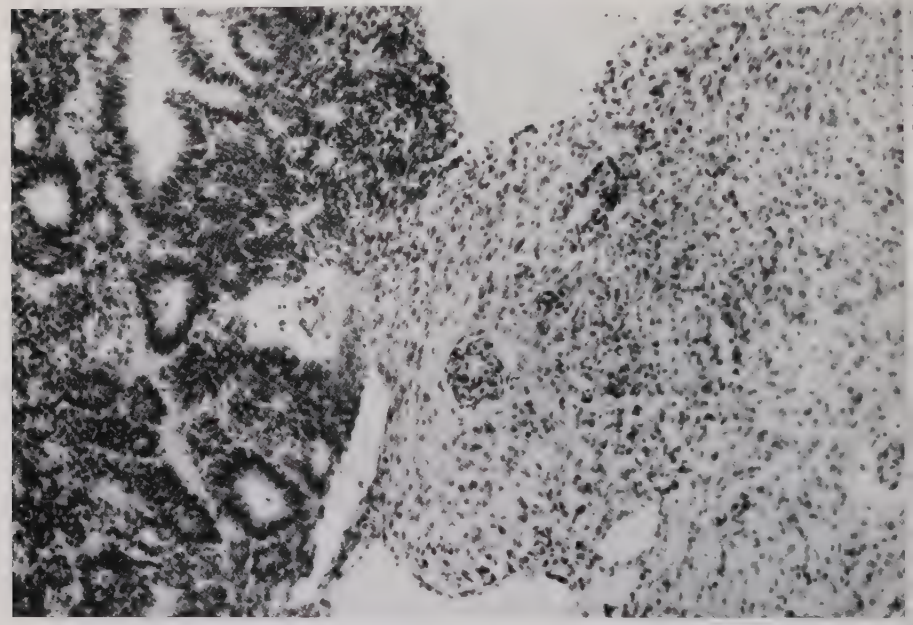


Abb. 2. Neurale und gliöse Gewebselemente im Dictyom von Fall 1. 180 ×

Die total abgehobene Netzhaut zeigte nahe der Ora Serrata eine Fehlbildung in der Form einer kurzen Strecke von undifferenzierter Netzhaut (Abb. 1).

Leider konnte nichts über die ursprüngliche Konfiguration der Kammerbucht ausgesagt werden da sie teilweise durch den operativen Eingriff, teilweise durch den infiltrierenden Tumor zerstört war.

Zwei Befunde in diesem Auge sind von besonderem Interesse. Erstens der ungewöhnlich große Gehalt des Tumorgewebes an gliösen Elementen, der auch in je einem Falle von VERHOEFF[10] und FRALICK und WILDER[4] beschrieben wurde und der die zuletzt genannten Autoren dazu veranlaßte, diese Geschwülste als glioneuromatöse Dictyome zu bezeichnen; zweitens die Verbindung dieses neuroektodermalen Tumors mit einer beiderseitigen Megalocornea, die zur Fehldiagnose „kongenitales Glaukom" führte.

2. Fall. Ein 3jähriges Mädchen wurde wegen Rötung und Schmerzhaftigkeit des rechten Auges zur Untersuchung gebracht. Das Auge zeigte eine starke ciliare Injektion und leichtes Hornhautödem. Der horizontale und vertikale Hornhautdurchmesser waren beide 9,0 mm, die Vorderkammer war seicht, die Pupille reagierte auf Licht, die Linse war durchsichtig. Ophthalmoskopisch war eine grauweiße Verfärbung und eine geschwulstartige Verdickung der Netzhaut sichtbar. Die taktile Tension des Auges war stark erhöht.

Das linke Auge war normal. Die Hornhautdurchmesser wurden nicht speziell erwähnt, auch ein Größenunterschied zwischen den beiden Augen wurde nicht beobachtet.

Die Diagnose Retinoblastom im Stadium des Sekundärglaukoms rechts wurde gestellt und das Auge entfernt.

Die Durchmesser des enucleierten Auges waren: sagittal und frontal 22,0 mm und vertikal 21,0 mm.

Im horizontal geöffneten Auge war eine sehr seichte Vorderkammer und eine flache Linse mit einem axialen Durchmesser von 2,5 mm sichtbar. Die Retina zeigte eine ausgedehnte Umwandlung in einen grauweißen Tumor, der sich histologisch als Retinoblastom erwies. In der äquatorialen Region der Netzhaut war auf einer Seite auch in diesem Auge eine Strecke von undifferenzierter embryonaler Netzhaut vorhanden (Abb. 3).

Die Hornhaut in diesem Auge wies eine abgeschwächte Kurve auf, die kaum von der der Sklera zu unterscheiden war (Abb. 4). Die abgeflachte Linse zeigte die sonst äquatorial gelegenen Kernbögen nach hinten verlagert, war aber im übrigen von normalem Aussehen. Die am meisten auffallende Anomalie betraf die Strukturen der Kammerbucht. Eine unvollkommene fetale Spaltung des mesodermalen Gewebes hatte hier zu einer persistierenden Adhärenz zwischen Iris und trabeculärem Gerüst geführt, die eine beträchtliche Rücklagerung des Schlemmschen Kanals vom Kammerwinkel zur Folge hatte (Abb. 5). Der Kanal und das trabeculäre Gerüst waren gut ausgebildet, nur erstreckte sich das letztere über eine ungewöhnlich große Fläche, von der vorzeitig endenden Descemetschen Membran bis zu dem weit rückwärts gelagerten Skleralsporn.

Eine weitere Anomalie war am Ciliarmuskel zu sehen. Ein großer Teil der meridionalen Bündel ging am Skleralsporn vorbei und verlor sich im trabeculären Gerüstwerk. Der zirkulare Anteil des Muskels ließ eine solche Verbindung vermissen, war sehr schwach ausgebildet und etwas rückgelagert.

Die Auskleidung des Kammerwinkels mit einer Lage von Endothelzellen, die sich auffällig von der Cornea auf die Vorderfläche der Iris fortsetzten und dort eine dünne Membran formten, ist wohl als Folge des Glaukoms anzusehen.

Leider ist nichts über eine Glaukomanlage und über das weitere Schicksal des anderen Auges dieses Kindes bekannt.

Das gleichzeitige Vorhandensein eines neuroektodermalen Tumors mit verschiedenen Befunden von Dysgenesis mesodermalis der Hornhaut

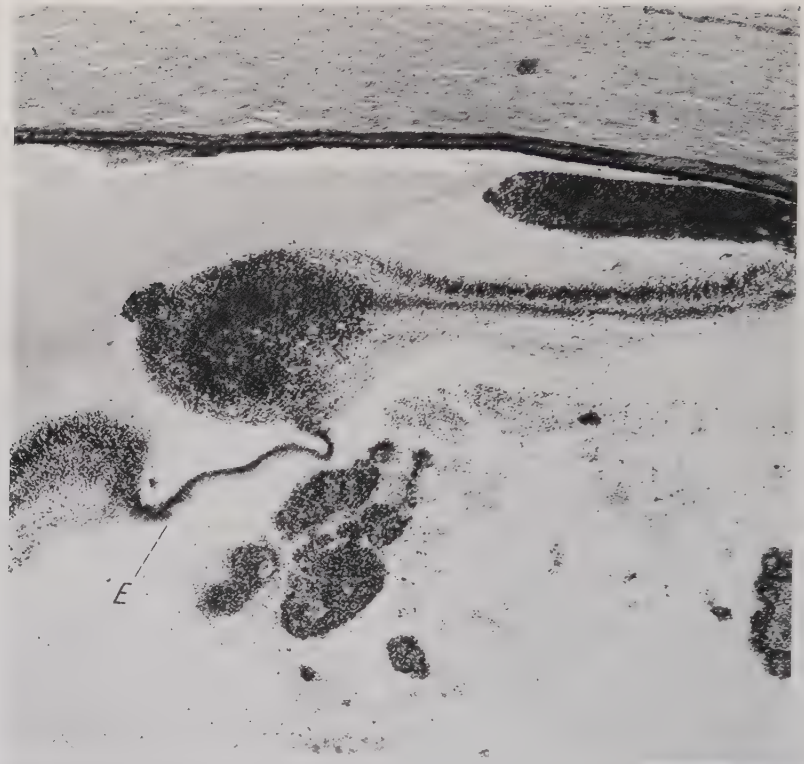


Abb. 3

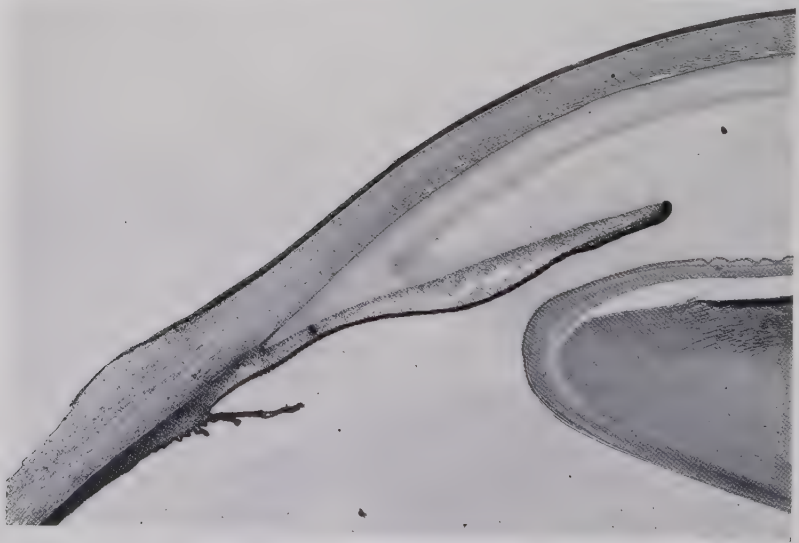


Abb. 4

Abb. 3. *E* Undifferenzierte embryonale Netzhaut in Fall 2 mit Retinoblastom. 70 ×

Abb. 4. Übersicht des vorderen Segmentes in Fall 2. Leichte Mikrocornea (9,0 × 9,0 mm), mit abgeflachter Kurve, abgeflachte Linse (2,5 mm axialer Durchmesser) 17 ×

und Iris gab auch in diesem Fall Anlaß zu einem, zwar weniger folgenschweren, diagnostischen Irrtum. Die Diagnose von Sekundärglaukom in einem ähnlichen Falle könnte allerdings die rechtzeitige Erkenntnis eines angeborenen Glaukoms des andern Auges verzögern.

Abb. 5

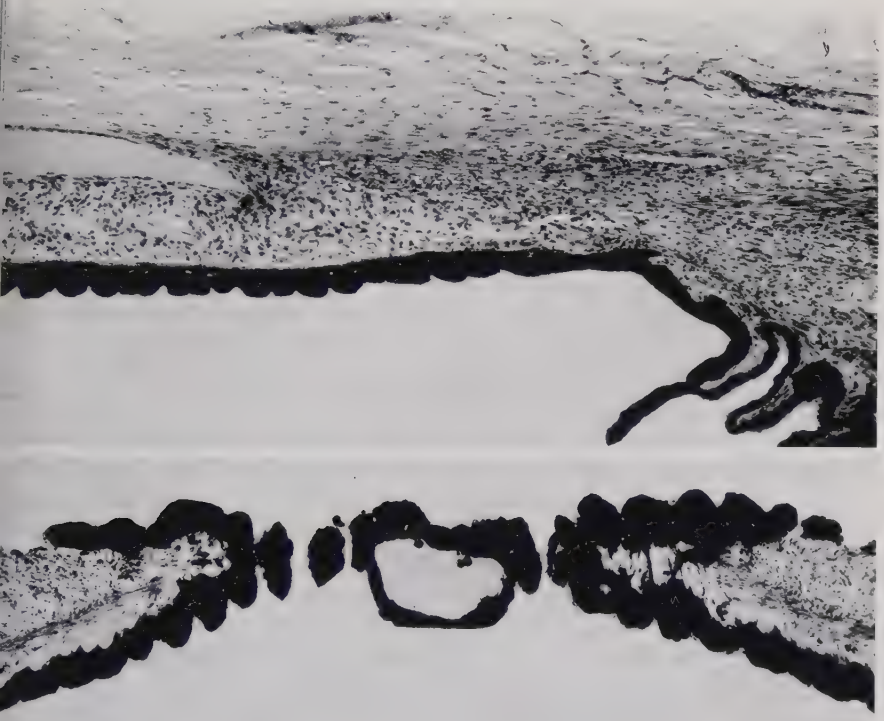


Abb. 6

Abb. 5. Detail des Kammerwinkels in Fall 2. Unvollkommene fetale Spaltung des Mesoderms mit persistierender Adhärenz zwischen Iris und trabeculärem Gerüstwerk. Rücklagerung des Schlemmschen Kanals und des Skleralsporns. Ein großer Teil der meridionalen Bündel des Ciliarmuskels gehen am Skleralsporn vorbei und verlieren sich im trabeculären Gerüstwerk. 135 ×

Abb. 6. Fall 3. Keratoconus mit axialer Myopie. Kongenitales Ektropium des Pigmentepithels mit v. Scily-Sinus. 90 ×

Bemerkenswert in diesem Falle ist auch die Mikrocornea, die an Mikrophthalmus denken läßt und unter Umständen, bei einem weniger eindeutigen ophthalmoskopischen Befund, die Diagnose von Retinoblastom erschweren könnte.

3. Fall. Die 67jährige Patientin gab an, daß sie während der letzten 20 Jahre mit beiden Augen sehr schlecht sah. Drei Wochen vor ihrem ersten Besuch bei einem Augenarzt wurde das linke Auge plötzlich schmerzhaft, während sie Holz sägte.

Das linke Auge zeigte eine mäßige ciliare Injektion, die Hornhaut war stark vorgewölbt, von konischer Form und sehr dünn, so daß eine Perforation imminent schien. Der Fundus war nicht sichtbar.

Das rechte Auge zeigte einen Keratoconus leichteren Grades, hohe Myopie und eine ausgedehnte myopische Degeneration des Augenhintergrundes.

Der Visus wurde nicht verzeichnet, da die Patientin Analphabetin und nicht sehr kooperativ war. Das linke Auge blieb schmerzhaft bis zur Enucleation.

Der linke Bulbus, der axial 29,0 mm, frontal 24,0 mm und vertikal 23,5 mm maß, wurde horizontal geöffnet und zeigte infolge des ausgeprägten Keratoconus eine außerordentlich tiefe Vorderkammer. Die Linse war in situ.

Die Sehnervenpapille und die Macula lagen in einer ovalen Ausbuchtung der Sklera, die 4,0×8,0 mm maß und an ein Staphyloma verum erinnerte. In diesem Auge war keine sichtbare chorioretinale Atrophie vorhanden.

Histologische Befunde. Veränderungen im Hornhautepithel, hauptsächlich unregelmäßige Größe und Färbbarkeit der Fußzellen, begannen schon in der Nähe des Limbus. Seine schwersten Veränderungen fanden sich über der dünnsten Stelle des Stromas, wo PAS-Färbung keine Basalmembran mehr aufzeigte. An anderen Stellen zeigte die Basalmembran Dehiscenzen, wurde aber in Limbusnähe fast normal. Bowmans Membran wurde im Zentrum vermißt und zeigte in der Peripherie zahlreiche erweiterte Nervenkanäle.

Im stark verdünnten Anteil zeigte das Stroma der Hornhaut ödematöse Durchtränkung, Auffaserung der Lamellen und Wucherung von Keratoblasten mit Verlust der Metachromasie, die in den peripheren Anteilen normal war. Die Descemetsche Membran zeigte zentral starke Verdünnung und einige Dehiscenzen. Entsprechend diesen Veränderungen war auch das Endothel stark geschädigt.

Das übrige Auge zeigte keine mit dem akuten Hornhautprozeß verbundenen pathologischen Veränderungen, aber eine interessante Kombination von neuroektodermalen und mesodermalen Fehlbildungen.

Die neuroektodermalen Anomalien bestanden hauptsächlich aus Folgen einer Exceßanlage der primitiven Augenblase, wie übermäßige axiale Länge des Auges, überschüssige undifferenzierte Zellgruppen am ciliaren Ende des Dilatatormuskels der Iris und einem kongenitalen Ektropium des Pigmentepithels mit teilweise offenem v. Scily-Sinus (Abb. 6). Hierher gehören ferner die abnorm verlaufenden Bündel, die im sehr schief eintretenden Sehnerven gefunden wurden. Die Bündel der temporalen Hälfte verliefen in der Richtung von oben nach unten. die der nasalen Hälfte sehr schief von nasal temporalwärts. Diese Befunde sind wohl in ursprünglichem Zusammenhang mit der allgemeinen Unregelmäßigkeit des optischen Kanals, die unter anderem zu einer doppelten temporalen Conusformation geführt hatte (Abb. 7) und von einer abnormen Konfiguration des primitiven Augenstieles stammen muß.

Die mesodermalen Anomalien im vorderen Abschnitt bestanden aus einer myopen Konfiguration der Kammerbucht. Der Skleralsporn war

schwach ausgebildet und ein großer Anteil der meridionalen Bündel des Ciliarmuskels gingen an ihm vorbei und verloren sich, teils im corneoskleralen, teils im uvealen Anteil des trabeculären Gerüstwerkes (Abb. 8). Der schwach ausgebildete zirkuläre Anteil des Muskels schien dagegen keine Verbindung mit den trabeculären Balken zu haben. Ligamentum pectinatum-artige Strukturen waren vielfach vorhanden.

Im hinteren Abschnitt war die ovale Ausbuchtung der Sklera in der typischen Lage eines Staphyloma verum von besonderem Interesse. Die dünnste Stelle der Sklera wurde innerhalb eines Halbkreises 8,5 mm temporal vom Sehnerveneintritt gefunden und maß 280 μ, eine zweite semizirkuläre Region verdünnter Sklera lag 3,5 mm nasal von der Papille und maß 360 μ, während die Sklera des hinteren Poles normale Dicke aufwies. Weder Aderhaut noch Netzhaut zeigten in diesem Auge Zeichen einer Dehnung (Abb. 9).

Epikrise. Die Verbindung von Keratoconus mit axialer Myopie und verschiedenen Mißbildungen und Anomalien teils ektodermalen, teils mesodermalen Ursprunges bringt sofort die moderne Tendenz in Erinnerung einen innigen Zusammenhang des ocularen Wachstums im allgemeinen mit einer frühzeitigen normalen oder abnormen Entwicklung des neuralen Ektoderms zu suchen. Frühzeitige Wachstumsanomalien der primären oder sekundären Augenblase werden von zahlreichen Forschern als prominente Faktoren in der Genese einer stets anwachsenden Gruppe von nicht augenfällig verwandten Zuständen angesehen. Besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die progressive Myopie (Badtke[1]), familiäre oder hereditäre Netzhautrisse in bestimmten Sektoren des Augenhintergrundes (Jaeger[8], Cameron[3]), hohe Grade von cornealem Astigmatismus verbunden mit einer Neigung zu ora-nahen Netzhautlöchern und Ablatio (Huerkamp[7]) und möglicherweise auch gewisse Fälle von Keratoglobus und Keratoconus (Franceschetti u. Carones[5]).

Man könnte annehmen, daß in diesen diversen Zuständen die Tunica fibrosa des Auges, Sklera wie auch Hornhaut, eine der neuroektodermalen Anomalie untergeordnete Minderwertigkeit oder defektive Wachstumstendenz besitzt. In vielen Fällen wie auch in dem hier beschriebenen, der unter anderem auf einen kongenitalen Ursprung des sog. Staphyloma verum hinweist, ist die Sklera stellenweise sehr dünn, ohne daß irgendwelche Anzeichen eines Dehnungsprozesses in den benachbarten Geweben vorhanden sind.

Es ist interessant, daß am zweiten Auge dieser Patientin eine ausgedehnte myopische Degeneration beobachtet wurde. Da dieses Auge einen geringeren Grad von Keratoconus aufwies liegt der Gedanke nahe, daß die gesamte Tunica fibrosa beider Augen kongenital minderwertig

Abb. 7

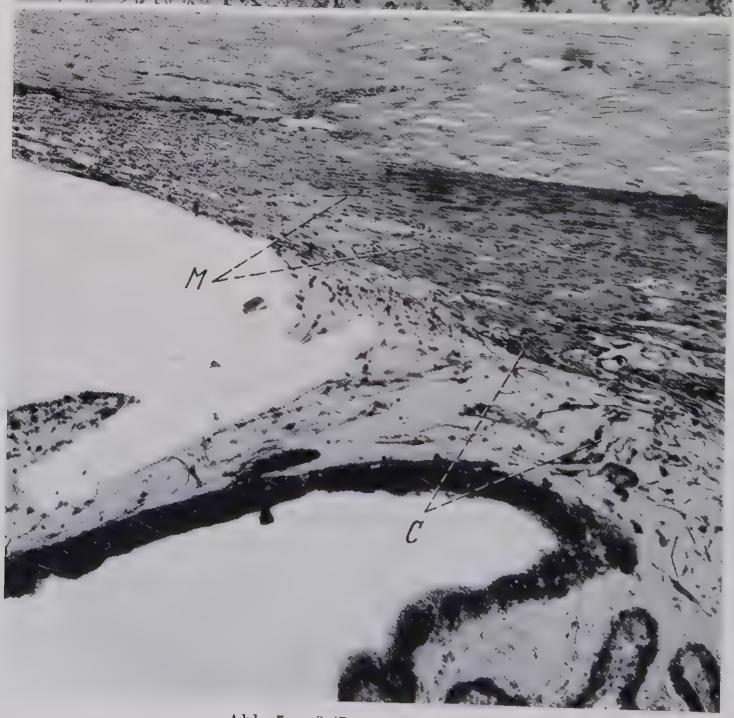


Abb. 8

Abb. 7 u. 8 (Legenden s. S. 21)

war, daß jedoch in einem Auge die Cornea, im anderen die Sklera den „Locus minoris resistentiae" darstellte.

Abb. 9. Fall 3. Übersicht eines Schnittes von Fall 3. *T* Temporale Verdünnung der Sklera (280 μ), *N* nasale Verdünnung der Sklera (360 μ). Hintere Ausbuchtung im Schnitt nicht so deutlich wie am ganzen Bulbus. 4 ×

Die Natur dieser Minderwertigkeit des Kollagens, die auch myopische Dehnungserscheinungen verständlich machen könnte, ist bis jetzt unbekannt. Neuere Forschungen (Burian et al.[2], Levene and Gross[9],

Abb. 7. Fall 3. Temporale Seite des Nervus opticus. Doppelter Conus *(C)*, keine chorioretinale Atrophie. 110 ×

Abb. 8. Fall 3. Kammerwinkel, myope Konfiguration. Der größte Teil der meridionalen Bündel des Ciliarmuskels *(M)* gehen am Skleralsporn vorbei und verlieren sich im trabeculären Gerüstwerk. Leichte Rücklagerung der zirkulären Muskelbündel *(C)*. 130 ×

Van den Hoof et al.[6]) weisen auf die Möglichkeit hin, daß angeborene Stoffwechselanomalien auf cellulärem Niveau zu einer Minderwertigkeit der Fibroblasten und Störung des Mucopolysaccharid-Stoffwechsels und hiermit zu verschiedenen mesodermalen Mißbildungen am Auge und an anderen Körperteilen führen können. Ein familiäres oder hereditäres Auftreten charakterisiert sowohl diese als auch die obenerwähnten neuroektodermalen Mißbildungen, so daß verschiedene oculäre Kombinationen der beiden durch verschieden starke Penetranz entsprechender Gens, ohne direkte Wechselwirkung zwischen Netzhaut und Sklera denkbar wären.

Zusammenfassung

Einer oder mehrere der charakteristischen Befunde von Dysgenesis mesodermalis der Hornhaut und Iris können sich mit neuroektodermalen Fehlbildungen kombinieren, einschließlich verschiedener Tumoren neuroektodermalen Ursprunges, und können Anlaß zu Fehldiagnosen geben. Auffällige corneale Bilder können dabei besonders irreführend wirken.

Diese Kombination ist auch von theoretischem Interesse, besonders im Lichte neuerer Forschungen, die beginnen, unser Verständnis einer großen und noch stets anwachsenden Gruppe von familiären oder hereditären, nicht augenfällig doch grundsätzlich verwandten Krankheitsbildern, wie progressive Myopie, Prädisposition zu Netzhautrissen in bestimmten Sektoren des Fundus oder verbunden mit hohen Graden von cornealem Astigmatismus, Keratoglobus und Keratoconus usw., zu erweitern.

Literatur

[1] Badke, G.: Kritische Auswertung der modernen Theorien der Myopiegenese und der Versuch einer einheitlichen Betrachtung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **153**, 231 (1952).

[2] Burian, H. M., G. v. Noorden and J. V. Ponset: Chamber angle anomalies in systemic connective tissue disorders. A.M.A. Arch. Ophthal. **64**, 671 (1960).

[3] Cameron, M.: Non-traumatic dialysis in the young. Brit. J. Ophthal. **44**, 541 (1960).

[4] Fralick, F. B., and H. C. Wilder: Intraocular dictyoma and glioneuroma. Trans. Amer. ophthal. Soc. **47**, 317 (1949).

[5] Franceschetti, A., u. A. V. Carones: Ein Fall von familiärem Keratoconus mit disseminierter Neurodermatitis, Cataract und Symptomen von ektodermaler Dysplasie. G. ital Oftal. **13**, 143 (1960).

[6] Hoof, A. van den, C. J. Levene and J. Gross: Morphologic evidence for collagen changes in chick embryo treated with B-aminopropionitrile. J. exp. Med. **110**, 1017 (1959).

[7] Huerkamp, B.: Häufigkeit und ätiologische Bedeutung des Hornhautastigmatismus bei Ablatio retinae, insbesondere beim Orariß. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 592 (1956).

[8] Jaeger, W.: Beitrag zur Ätiologie der Oraabrisse im temporalen unteren Quadranten. Klin. Mbl. Augenheilk. **126**, 423 (1955).

[9] Levene, C. J., and J. Gross: Alterations in the state of molecular aggregation of collagen induced in chick embryos by B-aminopropionitrile. J. exp. Med. **110**, 771 (1959).

[10] Verhoeff, F. H.: A rare tumor arising from the pars ciliaris retinae of a nature hitherto unrecognized and its relation to the so-called glioma retinae. Trans. Amer. ophthal. Soc. **10**, 351 (1904).

Professor Bertha A. Klien, M. D.
Augenklinik der "University of Chicago", Chicago 37, Ill. (U.S.A.)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 24—28 (1961)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)

Die Dunkeladaptation des Protanomalen

Von

H. Bornschein

Mit 2 Textabbildungen

Die von Kohlrausch (1922) entdeckte Unstetigkeit des Verlaufes der Helligkeitsschwelle während fortschreitender Dunkeladaptation bildet insofern eine wesentliche Stütze der Duplizitätslehre, als die beiden durch einen Knick getrennten Phasen der Dunkeladaptationskurve dem Tagesapparat (photopisches System) bzw. dem Dämmerapparat (skotopisches System) zugeschrieben werden können. Dafür spricht u. a. die Tages- bzw. Dämmeräquivalenz farbiger Prüflichter in den beiden Kurvenabschnitten, die nach Untersuchungen von Abelsdorff, Dieter und Kohlrausch (1922) auch für anomale Systeme gilt. Die für die Proto-Störungen charakteristische Verkürzung des Spektrums im Rot legt es nahe, den Dunkeladaptationsverlauf bei derartigen Störungen mit langwelligen monochromatischen Testlichtern näher zu untersuchen.

Methodik

Die Apparatur bestand aus einem nachgeeichten und stabilisierten Adaptometer nach Engelking-Hartung mit vorgeschaltetem Episkotister zur Erzeugung intermittierender Lichtreize (1/sec, Hell-Dunkel-Verhältnis 1:1). Das kreisrunde Testfeld ($6^0 \varnothing$) lag mit seinem Mittelpunkt 14^0 unter dem roten Fixpunkt ($14' \varnothing$, Schott RG 5). Die Schwellenbestimmungen erfolgten monocular. Vier Interferenzfilter (G. A. B. Filtraflex B 585 mμ, 603 mμ, 628 mμ, 667 mμ) konnten senkrecht zum Strahlengang eingeschaltet werden. Die einleitende Helladaptation wurde mit einem Hohlkugelausbleicher durchgeführt ($2{,}3 \cdot 10^3$ cd/m^2, Dauer 15 min). Die beiden Vpn. waren ein normaler Trichromat (G. P., 38 Jahre) und ein Protanomaler (H. B., 41 Jahre; Anomalquotient 0,25) mit normaler Refraktion. Beide Vpn. waren bereits in zahlreichen Dunkeladaptationsuntersuchungen verwendet worden und hatten gezeigt, daß ihre Endschwellen für weißes Licht nahezu identisch sind und in der Mitte der Normalverteilung liegen (Bornschein 1951). In den vorliegenden Untersuchungen wurden unter raschem Wechsel der Filter jeweils Erschein- und Verschwindeschwellen bestimmt, so daß während einer Dunkeladaptationsperiode von 50 min Dauer 5 Kurven (1 für weißes, 4 für monochromatisches Testlicht) gewonnen werden konnten. Die geometrischen Mittel jedes Paares von Erschein- und Verschwindeschwellen ergaben die eigentlichen Schwellenwerte. Bei jeder Vp. wurde an 3 verschiedenen Tagen je eine derartige Untersuchung durchgeführt. Ferner wurde die Reihe durch Versuche unter ausschließlicher Verwendung eines Kantenfilters (Schott RG 8, Schichtdicke 1,5 mm, Durchlässigkeiten: D 644 = 0,01, D 700 = 0,95) ergänzt. Auf eine Eichung der monochromatischen Lichter in Quantenenergien wurde verzichtet, da lediglich die Unter-

schiede zwischen den beiden Vpn. ausgewertet wurden. Die angegebenen Intensitätswerte beziehen sich auf die Leuchtdichte des weißen Testfeldes (cd/m², 2725° K) ohne Vorschaltung von Interferenzfiltern.

Ergebnisse

Die unter Verwendung weißer Testlichter gewonnenen Dunkeladaptationskurven einer normalen und einer protanomalen Vp. waren in beiden Abschnitten vor bzw. hinter dem nach etwa 6 min auftretenden Knick praktisch identisch (Abb. 1). Wurden hingegen monochromatische

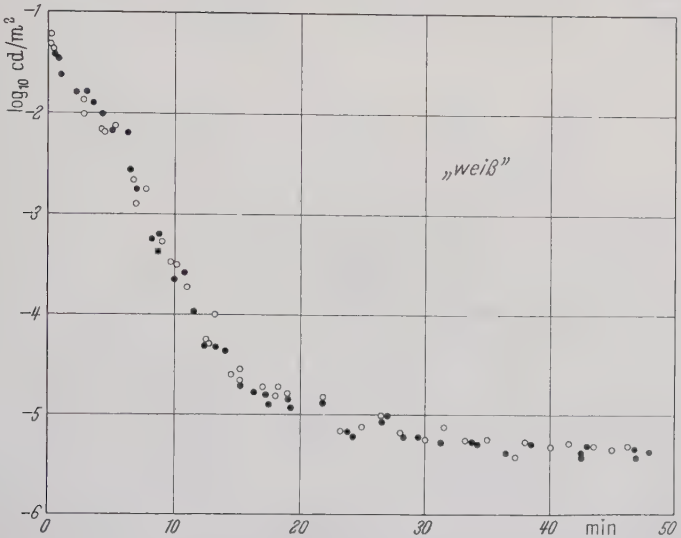


Abb. 1. Dunkeladaptation der Helligkeitsschwelle für weiße Testlichter bei einem normalen Trichromaten (○) und einem Protanomalen (●). 6°-Testfeld, 14° parafoveal. Drei Versuche bei jeder Versuchsperson

Testlichter verwendet, so ging diese Übereinstimmung mit steigender Wellenlänge in zunehmendem Maße verloren (Abb. 2). Die Abweichungen der Kurve des Protanomalen im Sinne einer Schwellenerhöhung betrafen dabei ausschließlich den Kurvenabschnitt vor dem Knick, während die Kurven beider Vpn. in ihrem späteren Verlauf unter allen Bedingungen übereinstimmten. Das Verhältnis der vor dem Knick gemessenen Schwellen zu den nach 50 min erreichten „Endschwellen" zeigte beim Normalen die für den Purkinje-Effekt typische Verkleinerung (Weiß: 3,2 log E; 585 mμ: 2,35 log E; 603 mμ: 2,05 log E; 628 mμ: 1,3 log E; 667 mμ: 1,1 log E). Dagegen änderte sich dieses Verhältnis beim Protanomalen nur wenig (585 mμ: 2,6 log E; 603 mμ: 2,45 log E; 628 mμ: 2,15 log E). Dies hatte in methodischer Hinsicht zur Folge, daß mit den zur Verfügung stehenden Intensitäten bei 667 mμ die vor dem Knick gelegenen Schwellenwerte des Protanomalen nicht mehr

erreicht werden konnten (Abb. 2). Nahezu gleiche Ergebnisse wurden mit einem dunkelroten Kantenfilter (RG 8) erhalten. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß der Knick beim Protanomalen stets zwischen 6 und 7 min autrat, während er beim Normalen die schon von Kohlrausch (1931) beschriebene, für langwellige Reizlichter charakteristische Verspätung aufwies (bei 667 mμ: 11—12 min). Dem auf den ersten

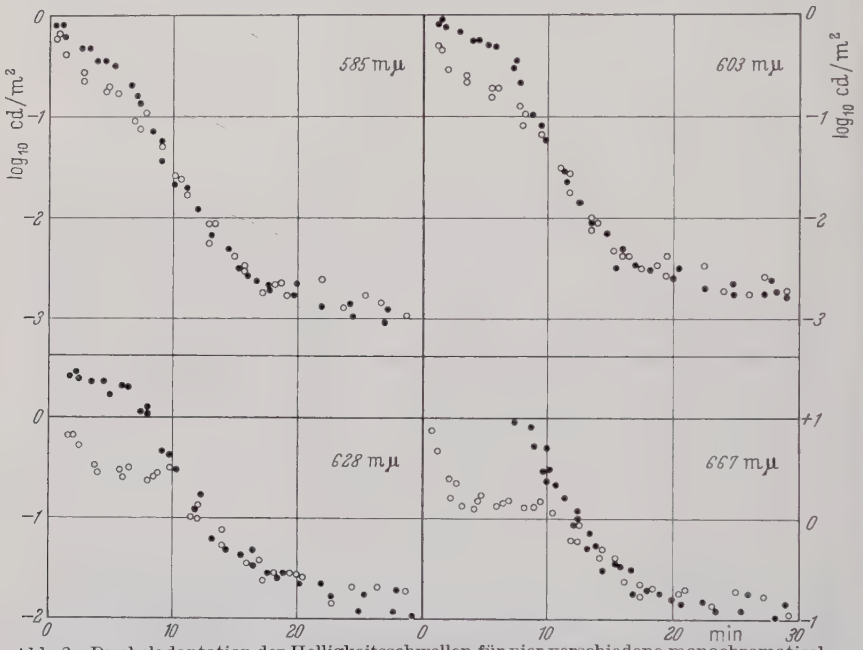


Abb. 2. Dunkeladaptation der Helligkeitsschwellen für vier verschiedene monochromatische Testlichter bei einem normalen Trichromaten (○) und einem Protanomalen (●). 6°-Testfeld, 14° parafoveal. Drei Versuche bei jeder Versuchsperson

Kurvenabschnitt beschränkten Empfindlichkeitsverlust des Protanomalen entsprach somit eine teilweise Aufhebung des Purkinje-Effekts im langwelligen Teil des Spektrums. Als wichtigstes Ergebnis ist dabei die offensichtliche Unabhängigkeit der beiden Kurvenabschnitte hervorzuheben, welche in der „Demaskierung" des zweiten Kurvenastes beim Protanomalen zum Ausdruck kommt, ohne daß sich Wechselwirkungen im Sinne von Summation oder Hemmung manifestieren.

Diskussion

In einer früheren Untersuchung über den Dunkeladaptationsverlauf bei Vorschalten eines Rotfilters (Kantenfilter mit Durchlässigkeit >680 mμ) konnte Chapanis (1946) feststellen, daß der erste Abschnitt der Schwellenkurve von Protanopen und Protanomalen um rund

1,5 log E höher lag als bei Normalen, während die parafoveal gemessenen Endschwellen in den normalen Bereich fielen. Die vorliegende Untersuchung bestätigt dieses Ergebnis für einen Protanomalen und ergänzt es insofern, als mittels monochromatischer Testlichter die Schwellenunterschiede als Funktion der Wellenlänge gemessen werden konnten. Die sich ausschließlich auf das photopische System beschränkenden parafovealen Empfindlichkeitsverluste des untersuchten Protanomalen gegenüber einer normalen Vp. (585 mμ: 0,25 log E; 603 mμ: 0,4 log E; 628 mμ: 0,85 log E) lagen in der gleichen Größenordnung wie die von Hecht und Hsia (1947) bei 6 Protanopen foveal gemessenen Schwellenerhöhungen (579 mμ: 0,15—0,63 log E; 651 mμ: 0,87—1,37 log E).

Von besonderem Interesse erscheinen die vorliegenden Ergebnisse in Hinblick auf die Deutung der elektroretinographischen Rot-Antwort des menschlichen Auges. Da Licht von 667 mμ auch für den Normalen keineswegs dämmerwertfrei ist (skotopische Schwelle unter der photopischen Schwelle), reagiert das dunkeladaptierte normale Auge auf Rotreize nicht nur mit einer raschen photopischen Schwankung (x-Welle), sondern auch mit einer als zweite positive Erhebung auftretenden skotopischen b-Welle (Adrian 1945; Armington 1952; Schubert und Bornschein 1952). Die wesentlich größere Differenz zwischen skotopischer und photopischer Rotschwelle bei den Proto-Störungen läßt es verständlich erscheinen, daß Armington (1952) sowie Schubert und Bornschein (1952) mit den ihnen zur Verfügung stehenden Rot-Intensitäten beim Protanopen zwar eine ausgeprägte b-Welle, aber keine x-Welle auslösen konnten. Der Nachweis photopischer Rot-Antworten bei diesen Farbsinnstörungen gelang erst Dodt, Copenhaver und Gunkel (1958) unter Verwendung hoher Reizintensitäten und unter Ausschaltung der skotopischen ERG-Komponenten durch Flimmerlichtreizung. Die von den genannten Autoren elektroretinographisch gemessenen Schwellenerhöhungen gegenüber der Norm lagen bei 2 Protanopen etwas über und bei 2 Protanomalen etwas unter den in der vorliegenden Untersuchung mit psychophysischer Methodik bei einem Protanomalen ermittelten relativen Werten.

Zusammenfassung

Bei einem normalen Trichromaten und einem Protanomalen wird der Dunkeladaptationsverlauf der Helligkeitsschwelle für weiße sowie für 4 verschiedene langwellige Spektrallichter (585 mμ, 603 mμ, 628 mμ, 667 mμ) registriert. Während die Kurven für weiße Testreize bei beiden Vpn. vollkommen übereinstimmen, ergibt sich mit monochromatischen Testreizen beim Protanomalen eine mit der Wellenlänge zunehmende relative Schwellenerhöhung, die sich ausschließlich auf den vor dem Knick gelegenen photopischen Kurvenabschnitt beschränkt und mit

einer teilweisen Aufhebung des Purkinje-Effekts im langwelligen Teil des Spektrums einhergeht. Die auf die normalen photopischen und skotopischen Schwellenwerte bezogenen Empfindlichkeitsverluste des Protanomalen werden in Zusammenhang mit früheren psychophysischen und elektroretinographischen Sensitivitätsmessungen diskutiert.

Literatur

Abelsdorff, G., W. Dieter u. A. Kohlrausch: Weitere Untersuchungen über den Dunkeladaptationsverlauf bei verschiedenen Farbensystemen und bei Adaptationsstörungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **196**, 118—122 (1922).

Adrian, E. D.: The electric response of the human eye. J. Physiol. (Lond.) **104**, 84—104 (1945).

Armington, J. C.: A component of the human electroretinogram associated with red color vision. J. opt. Soc. Amer. **42**, 393—401 (1952).

Bornschein, H.: Die absolute Lichtschwelle des menschlichen Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **151**, 446—475 (1951).

Chapanis, A.: The dark adaptation of color anomalous. Amer. J. Physiol. **146**, 689—701 (1946).

Dodt, E., R. M. Copenhaver u. R. D. Gunkel: Photopischer Dominator und Farbkomponenten im menschlichen Elektroretinogramm. Pflügers Arch. ges. Physiol. **267**, 497—507 (1958).

Hecht, S., and Y. Hsia: Colorblind vision. I. Luminosity losses in the spectrum for dichromats. J. gen. Physiol. **31**, 141—152 (1947).

Kohlrausch, A.: Untersuchungen mit farbigen Schwellenprüflichtern über den Dunkeladaptationsverlauf des normalen Auges. Pflügers Arch. ges. Physiol. **196**, 113—117 (1922).

— Tagessehen, Dämmersehen, Adaptation. In Bethe-Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/2. Berlin: Springer 1931.

Schubert, G., u. H. Bornschein: Beitrag zur Analyse des menschlichen Elektroretinogramms. Ophthalmologica (Basel) **123**, 396—413 (1952).

Prof. Dr. H. Bornschein,
Physiologisches Institut der Universität, Wien (Österreich)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 29—41 (1961)

Aus der 1. Universitäts-Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)
und dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität
Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Lindner)

Untersuchungen der Eiweißkörper in der subretinalen Flüssigkeit bei Netzhautablösung

Von

H. Schenk, K. Formanek und O. Förster

Mit 1 Textabbildung

In den meisten Arbeiten, die sich mit der Analyse der subretinalen Flüssigkeit bei Netzhautablösung beschäftigten, wurde in erster Linie versucht, die Herkunft und Entstehungsweise der subretinalen Flüssigkeit zu klären. Das Hauptproblem sämtlicher Diskussionen war die Frage, ob es sich bei der subretinalen Flüssigkeit ganz oder teilweise um verflüssigten Glaskörper oder aber um einen echten Erguß aus der Choriocapillaris handelt. Leber nahm zunächst an, daß die subretinale Flüssigkeit bei Netzhautabhebung mit der Glaskörperflüssigkeit identisch sei. Über die Herkunft des in zahlreichen Fällen höheren Eiweißgehaltes der subretinalen Flüssigkeit gegenüber dem Glaskörper äußerte sich Leber jedoch nicht. Weitere Untersuchungen, die zur Erforschung der Herkunft der subretinalen Flüssigkeit von Arruga, Weve und Fischer sowie später von Contino durchgeführt wurden, ergaben, daß wohl in frischen Fällen von Netzhautabhebung das spezifische Gewicht, der Brechungsindex und der Eiweißgehalt der subretinalen Flüssigkeit und des Glaskörpers übereinstimmen und erst bei längerem Bestehen der Netzhautabhebung eine Verschiebung eintritt, die sich vor allem in einem erheblichen Anstieg des Eiweißgehaltes der subretinalen Flüssigkeit äußert. Die Ursache für das spätere Ansteigen des Eiweißgehaltes sei darin zu suchen, daß das Pigmentepithel durchlässig wird und den Übertritt von Eiweiß aus den Gefäßen der Aderhaut in die zunächst nur aus verflüssigtem Glaskörper bestehende subretinale Flüssigkeit erlaubt.

Die Höhe des Eiweißgehaltes wurde von den einzelnen Autoren in folgender Weise angegeben: Arruga 0,09—8,1% (38 Fälle), Baurmann 1,2—11,2% (4 Fälle), Contino 0,375—3,853% (10 Fälle), Franta 0,72—3,55% (14 Fälle), Magitot 0,135—15% (20 Fälle), Magitot und Lenoir 0,135—6% (10 Fälle), Rählmann 1,77—8,99% (2 Fälle), Süel-Hinz und Führ 0,4—3,2% (11 Fälle), Weve und Fischer 0,055—7,72% (40 Fälle).

Eine weitere Bestätigung für die Herkunft der subretinalen Flüssigkeit aus dem Glaskörper glaubt Godtfredsen durch den Nachweis von Hyaluronsäure in der subretinalen Flüssigkeit zu finden.

Gegen diese Anschauung traten Rählmann, Magitot und in jüngster Zeit Reichling auf, die die Herkunft der subretinalen Flüssigkeit aus dem Glaskörper ablehnen. Diese Ansicht wird nach Magitot einerseits durch den in nahezu allen Fällen wesentlich höheren Eiweißgehalt und andererseits durch den niedrigeren Chloridgehalt der subretinalen Flüssigkeit gegenüber dem Glaskörper bestätigt. Reichling betrachtet die subretinale Flüssigkeit als ein Abscheidungsprodukt aus der Choriocapillaris. Von Reichling durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten folgenden Befund: In der subretinalen Flüssigkeit konnten niemals Gel-Körper-Fibrillen nachgewiesen werden, wohl aber im verflüssigten Glaskörper. Die vom gleichen Autor durchgeführten Untersuchungen der Eiweißkörper subretinaler Flüssigkeit bei 20 Fällen von Netzhautabhebung ergaben, daß die Gesamtproteinwerte des Serums über denen der subretinalen Flüssigkeit lagen, daß die Albumine in der subretinalen Flüssigkeit gegenüber dem Serum relativ vermehrt, die γ-Globuline relativ vermindert waren. Durch die eben genannten Befunde sieht Reichling die Auffassung bekräftigt, daß es sich bei der subretinalen Flüssigkeit um einen echten Erguß auch der Choriocapillaris handelt.

Weitere elektrophoretische Untersuchungen der subretinalen Flüssigkeit wurden von Dorello (1955), Süel-Hinz und Führ (1956), Nakano (1959) und Lawton Smith (1960) durchgeführt. Die Untersuchungen erstreckten sich jeweils auf die Bestimmung der einzelnen Proteinfraktionen. Bestimmungen der Lipoproteide, Glykoproteide und immunelektrophoretische Untersuchungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Dies veranlaßte uns, bei insgesamt 18 Patienten vergleichende Untersuchungen zwischen subretinaler Flüssigkeit und Serum hinsichtlich Gesamteiweißgehalt, Verteilung der einzelnen Proteinanteile, Glykoproteid- und Lipoproteidanteilen durchzuführen sowie deren immunbiologisches Verhalten zu prüfen.

Methodik

Die subretinale Flüssigkeit wurde nach Perforation der Sklera mit einer dünnen Nadel abgesaugt. Bei frischen Fällen wurde die Punktion im Rahmen der Netzhautabhebungs-Operation, bei älteren Fällen mit bereits schlechtem quantitativen Sehvermögen lediglich zur Gewinnung subretinaler Flüssigkeit durchgeführt.

Die Serumproben und Subretinalflüssigkeiten wurden, um Veränderungen durch Lagerung auszuschließen, möglichst schnell nach der Entnahme (in keinem Fall mehr als 6 Std später) untersucht.

Der Gesamteiweißgehalt wurde nach der Methode von Kjeldahl ermittelt. Die papierelektrophoretischen Trennungen der Eiweißkörper wurden nach den Angaben von Grassmann und Hannig in der „Elphor"-Apparatur ausgeführt (Puffer: Veronal-Acetat p_H 8,6; Spannung: 110 V; Laufzeit: 15 Std). Die Färbung der Proteine erfolgte mit Amidoschwarz 10B, die der Lipoproteide nach den Angaben von Herbst mit Sudanschwarz B und die der eiweißgebundenen Kohlenhydrate nach Schmid, Pätzold und Fink.

Im folgenden möchten wir die mit letzterer Methode nachzuweisenden Fraktionen als PAS-positive Substanzen bezeichnen (PAS = periodic acid/Schiff). Auf eine quantitative Auswertung der einzelnen Lipoproteidfraktionen wurde verzichtet, da bekannt ist, daß die Bestimmungsmethoden für Lipoproteide schwierig reproduzierbare Ergebnisse liefern. Die in den Sera nachweisbaren Lipoproteidfraktionen haben wir wie folgt bezeichnet: I. Fraktion .. die mit α1-Geschwindigkeit, II. Fraktion .... die mit β-Geschwindigkeit wandernden und als III. Fraktion bezeichneten wir die grobdispersen Anteile, welche an der Auftragsstelle liegenblieben. Die PAS-positiven Substanzen und die Proteine wurden nach der Transparenzmethode mit dem Auswertegerät „Integraph" quantitativ bestimmt. Die immunelektrophoretischen Untersuchungen führten wir mit Hilfe der Mikromethode nach Scheidegger auf Objektträgern durch. Nach erfolgter Präcipitation wurden die Präparate gewaschen, getrocknet und mit Ölrot und Lichtgrün gefärbt. Als Antiserum verwendeten wir ein Anti-Humanserum von Kaninchen (Behring-Werke).

Ergebnisse

Die einzelnen Punktate unterschieden sich in bezug auf Farbe und Viscosität beträchtlich. Die Färbung variierte von farblos-wasserklar bis dunkelgelb und sogar bräunlich (Fall Nr. 2, Tabelle 1). Die Viscosität wechselte von wasserähnlich bis zu deutlich fadenziehend. Es war allerdings in keinem Falle nötig, wie z. B. bei der Untersuchung von Gelenkspunktaten, Hyaluronidase zuzusetzen, um papierelektrophoretische Trennungen zu erreichen. Die einzige Subretinalflüssigkeit (s. Tabelle 1, Fall Nr. 2), die sich papierelektrophoretisch nicht in gewohnter Weise trennen ließ, hatte fast die gleiche Viscosität wie das dazugehörige Serum. Es konnte kein systematischer Zusammenhang zwischen Farbe und Viscosität gefunden werden; farblose Punktate waren manchmal zähflüssiger als gelbgefärbte und umgekehrt. Keines der untersuchten Punktate zeigte, auch nicht bei längerer Lagerung, eine spontane Gerinnung.

Im Gesamteiweißgehalt der Subretinalflüssigkeiten waren außerordentlich starke Differenzen zu beobachten (s. Tabelle 1). Besonders interessant scheinen uns jene vier Fälle zu sein, bei denen der Gesamteiweißgehalt der Punktate eindeutig höher lag als im dazugehörigen Serum. Mit Ausnahme von zwei Fällen, bei denen der Eiweißgehalt extrem niedrig war (0,32 bzw. 0,24%), lagen die Werte innerhalb der für Ergüsse verschiedenster Genese allgemein bekannten Grenzen. Die Bestimmung des Albumin/Globulin-Quotienten zeigte eine auffallende Tatsache: Der Albumin/Globulin-Quotient des Serums der untersuchten Patienten ist eindeutig niedriger als bei gesunden Personen. Der „Normal"-Wert des Quotienten schwankt zwischen 1,5 und 2,0, demgegenüber fanden wir bei den von uns untersuchten Patienten Werte von 0,73—1,85, wobei zu beachten ist, daß nur in zwei Fällen (s. Tabelle 1) der Wert von 1,5 überschritten wurde. Der genannte Quotient liegt bei den entsprechenden Punktaten in allen Fällen, zum Teil sehr wesentlich,

Tabelle 1

Fall Nr.			Eiweißfraktionen in rel. %					Gesamteiweiß in g-%	A/G Quotient
			A	α_1	α_2	β	γ		
1	Michael Sch., Kg. 1121/59, 48 Jahre L. A.: Totale Abl. myop. seit 1 Jahr Vis.: LE 6 m, Proj. + Wiederholte Iritis mit Secl. pupillae	Serum	54,6	7,3	3,1	12,8	22,2	6,82	1,20
		Punktat	61,2	9,1	4,2	11,4	14,2	7,88	1,57
2	Hannelore M., Kg. 131/60, 12 Jahre L. A.: Totale Abl. myop. seit 6 Jahren Vis.: Amaurose Wiederholte Iritis mit hinteren Synechien	Serum	46,2	7,8	11,5	10,3	24,2	6,96	0,86
		Punktat	2 Zonen: I . . 32,5			II . . 29,5		10,68	
3	Anna K., Kg. 985/57, 72 Jahre L. A.: Totale Abl. seit 3 Jahren Vis.: LE $^1/_2$ m, Proj. negativ Keine Entzündungen	Serum	36,4	9,6	7,9	15,1	31,0	8,07	0,73
		Punktat	51,5	14,0		13,2	21,2	4,11	1,06
4	Theodor Z., Kg. 667/55, 79 Jahre L. A.: Totale Abl. traumat. seit 6 Jahren Vis.: Amaurose Wiederholte Iritis mit hinteren Synechien	Serum	45,6	8,6	10,8	12,5	22,5	7,53	0,84
		Punktat	52,7	21,5		12,6	13,1	8,81	1,12
5	Franz W., Kg. 308/45, 21 Jahre L. A.: Totale Abl. traumat. seit 11 Jahren Vis.: LE 1 m, Proj. n. v. temp., sonst negativ Wiederholte Iritis	Serum						7,24	
		Punktat						0,32	
6	Alois L., Kg. 685/56, 46 Jahre L. A.: Totale Abl. traumat. seit 10 Jahren Vis.: Amaurose Wiederholte Iritis	Serum	49,4	9,7	6,8	11,5	22,6	7,34	0,98
		Punktat	51,2	13,8		17,6	17,4	3,99	1,05
7	Aurelia B., Kg. 160/60, 68 Jahre L. A.: Abl. ret. myop. seit 1 Monat Vis.: Fingerzählen vor dem Auge. LE 6 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum	49,7	8,9	9,5	12,8	19,1	7,04	0,99
		Punktat	60,7	13,1		18,7	7,6	0,91	1,45

8	Franz K., Kg. 1036/59, 70 Jahre R. A.: Totale Abl. ret. seit 3 Monaten bei Aphakie Vis.: LE 4 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum	49,2	6,7	10,8	12,2	21,2	6,85	0,97
		Punktat	59,6	9,7	6,3	12,1	12,3	3,72	1,42
9	Walter M., Kg. 1366/59, 34 Jahre R. A.: Hohe Abl. myop. der unteren Fundushälfte seit 5 Monaten Vis.: 6/24, Jg. 4 Keine Entzündungen	Serum						7,46	
		Punktat						0,24	
10	Hermie F., Kg. 1017/56, 73 Jahre R. A.: Totale Abl. ret. bei Aphakie seit 2 Monaten Vis.: LE 6 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum	45,6	9,0	12,8	12,1	20,4	7,04	0,84
		Punktat	48,8	12,0		25,8	13,4	2,37	0,95
11	Angela P., Kg. 703/60, 70 Jahre L. A.: Hohe Abl. ret. myop. seit 1 Monat Vis.:LE 6 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum						7,00	
		Punktat						0,86	
12	Anna P., Kg. 1005/60, 56 Jahre R. A.: Fast totale Abl. ret. myop. seit 1 Monat Vis.: LE 6 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum	54,9	5,6	11,1	10,9	17,5	7,09	1,22
		Punktat	62,4	11,3		8,8	17,4	1,29	1,66
13	Anna Sch., Kg. 993/60, 61 Jahre L. A.: Totale Abl. unbekannter Ätiologie seit 10 Jahren Vis.: Amaurose Wiederholte Iritis	Serum	49,7	6,4	12,6	13,9	17,4	6,76	0,99
		Punktat	72,9	6,2	3,3	9,9	7,8	3,07	2,68
14	Johann H., Kg. 272/60, 76 Jahre L. A.: Fast totale Abl. unbekannter Ätiologie seit 2 Mon. Vis.: LE 5 m, Proj. von oben fehlend, sonst positiv Keine Entzündungen	Serum	62,9	4,7	7,1	8,6	16,7	6,89	1,70
		Punktat	71,2	11,6		8,7	8,5	5,25	2,88
15	Maria K., Kg. 871/60, 55 Jahre R. A.: Hohe Abl. myop. der unteren Fundushälfte seit 5 Monaten. Vis.: 1/36 Jg. 13 Seit Beginn der Abhebung Iridocyclitis	Serum	64,9	4,6	4,5	9,1	16,9	8,18	1,85
		Pukktat	76,2	4,04		10,1	9,6	4,41	3,22

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Fall Nr.			Eiweißfraktionen in rel. %					Gesamteiweiß in g-%	A/G Quotient
			A	α_1	α_2	β	γ		
16	Therese K., Kg. 1410/60, 49 Jahre R. A.: Hohe Abl. ret. traumat. der unteren Fundushälfte seit 3 Monaten. Vis.: LE 6 m, Proj. positiv Keine Entzündungen	Serum	52,0	4,7	7,3	8,6	27,4	7,02	1,08
		Punktat	53,7	11,7		17,4	17,2	2,70	1,16
17	Johann P., Kg. 760/56, 17 Jahre L. A.: Totale Abl. traumat. seit 4 Jahren Vis.: LE 1 m, Proj. negativ Wiederholte Iritis seit 1 Jahr	Serum	44,9	10,8	12,2	11,3	20,9	7,50	0,81
		Punktat	55,0	13,8		19,9	11,3	1,71	1,22
18	Johann H., Kg. 966/59, 71 Jahre R. A.: Totale Abl. senilis seit 1,5 Jahren Vis.: LE 3 m, Proj. von oben fehlend, sonst positiv Keine Entzündungen	Serum	47,5	6,9	7,3	14,4	23,8	7,46	0,91
		Punktat	68,6	9,2		13,7	8,4	9,46	2,19

höher. Dies ist leicht verständlich, wenn man in Betracht zieht, daß die Eiweißspektren der einzelnen Subretinalflüssigkeiten sich deutlich von denen der dazugehörigen Sera unterscheiden.

Die vergleichenden papierelektrophoretischen Untersuchungen zur Fraktionierung von Subretinalflüssigkeiten und entsprechenden Sera ergab folgendes (s. auch Tabelle 1): Der *Albuminanteil* lag in allen untersuchten Fällen bei den Punktaten deutlicher höher als bei den Sera.

Die α-*Globuline* wiesen ein eigenartiges Verhalten auf. Die Trennung in α_1- und α_2-Globuline erfolgte bei den Serumproben in gewohnter Weise; diese Trennung war hingegen bei den Subretinalflüssigkeiten nur in drei von insgesamt 15 Fällen zu beobachten. Wir möchten darauf hinweisen, daß diese mangelhafte Trennung nicht etwa auf abnorme Viscositätsverhältnisse zurückzuführen war, da zwei von drei Punktaten, bei denen eine Trennung in α_1- und α_2-Globulin auftrat, deutlich fadenziehend waren. Aus den oben genannten Gründen ist es daher nur möglich, die beiden α-Globuline gemeinsam zu vergleichenden Betrachtungen heranzuziehen. Dabei läßt sich sagen, daß der α-Globulinanteil in der Subretinalflüssigkeit in der

Mehrzahl der Fälle (9 von 15) deutlich niedriger, in vier Fällen annähernd gleich und nur in einem Fall geringgradig höher war als in den entsprechenden Sera. Die *β-Globuline* zeigten kein einheitliches Verhalten. In sieben Fällen waren sie annähernd gleich, in fünf höher und in zwei niedriger. Demgegenüber war der *γ-Globulinanteil* in den Subretinalflüssigkeiten einheitlich gegenüber den dazugehörigen Sera stark vermindert. In manchen Fällen fand sich in der Subretinalflüssigkeit um über 50% weniger γ-Globulin als im Serum.

Abweichend von allen anderen verhielt sich der Fall Nr. 2: Das Punktat zeigte papierelektrophoretisch und auch immunelektrophoretisch, wie später noch beschrieben wird, nicht die Auftrennung in die verschiedenen bekannten Fraktionen; es waren nur zwei verwaschene breite Zonen darstellbar, von denen die eine, näher zum Start liegende, rund 32,5 und die andere 29,5% des gesamten im elektrischen Feld gewanderten Proteins ausmachten. Eine Zuordnung zu einer der bekannten Fraktionen war nicht möglich. Auch hier möchten wir betonen, daß die mangelhafte Trennung sicher nicht auf abnorme Viscositätsverhältnisse zurückzuführen war.

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, konnten infolge des zu geringen Eiweißgehaltes der Punktate in drei Fällen keine papierelektrophoretischen Untersuchungen durchgeführt werden.

In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Bestimmungen der Glyko- und Lipoproteidanteile von Subretinalflüssigkeiten im Vergleich zu den Sera der gleichen Patienten wiedergegeben. Wir konnten diese Untersuchungen nur an vier Fällen durchführen, da meist die zur Verfügung stehende Menge Subretinalflüssigkeit nicht ausreichte, alle gewünschten Bestimmungen vorzunehmen. Die oben erwähnten Fälle (Fälle Nr. 14, 15, 16 und 18 der Tabelle 1) wurden so ausgewählt, daß je ein typischer Fall, d.h. Patienten mit Netzhautabhebungen ohne entzündliche Erscheinung, mit leichter, schwerer und sehr schwerer entzündlicher Komponente untersucht wurden.

Die prozentuale Verteilung der PAS-positiven Substanzen in den untersuchten Sera entspricht ungefähr derjenigen, die in der Literatur angegeben wird (Wuhrmann und Wunderly). Lediglich die Albuminfraktion zeigte in unseren Untersuchungen etwas niedrigere Werte. In den Subretinalflüssigkeiten waren nur 2—3 PAS-positive Zonen zu erkennen, die keiner der normalen Fraktionen eindeutig zuzuordnen waren (s. Abb. 1). Die Tabelle 2 gibt über die prozentuale Verteilung dieser Zonen Auskunft.

Die Bestimmung der Lipoproteide ergab, daß die im Serum vorkommenden Fraktionen I, II und III in den entsprechenden Punktaten vollkommen fehlten.

Tabelle 2

Fall Nr.		PAS-positive Substanzen in rel. %					Lipoproteidfraktionen*		
		A	α_1	α_1	β	γ	I	II	III
14	Serum	9,7	9,6	40,7	19,9	20,1	+	+	+
	Punktat	3 Zonen:		4,4	69,6	24,5	0	0	0
15	Serum	5,4	20,2	36,8	22,7	15,0	+	+	+
	Punktat	3 Zonen:		9,1	64,1	26,8	0	0	0
16	Serum	4,9	17,7	38,9	23,2	15,2	+	+	+
	Punktat	2 Zonen:		63,5	36,6		0	0	0
18	Serum	1,8	16,3	29,3	35,0	17,7	+	+	+
	Punktat	2 Zonen:		54,2	45,9		0	0	0

* 0 bedeutet: keine Lipoproteidfraktion nachweisbar.
\+ bedeutet: Lipoproteidfraktion einwandfrei nachweisbar.

Der eben erwähnte Befund des vollkommenen Fehlens der Lipoproteidanteile in der Subretinalflüssigkeit konnte auch immunelektrophoretisch bestätigt werden. In den untersuchten Punktaten fehlten die Lipoproteide, wogegen in den Sera die α_1- und α_2-Lipoproteide (im Agargel findet man keine Lipoproteide mit β-Beweglichkeit [Scheidegger]) deutlich zur Darstellung gelangten. Die Albumine zeigten kein unterschiedliches Verhalten, während besonders im α-Globulinbereich deutliche Unterschiede zwischen den Punktaten und den Sera festzustellen waren und zwar vor allem, was die Anzahl der sichtbar werdenden Präcipitationslinien betrifft. Durchwegs kamen bei den Punktaten sowohl im α_1- als auch im α_2-Bereich weniger Zonen zur Darstellung; so waren z. B. im Serum von Fall Nr. 8 zwei deutliche α_1- und fünf α_2-Linien zu sehen, das entsprechende Punktat wies nur eine α_1-Linie und zwei α_2-Linien auf, davon eine nur angedeutet. Die Verhältnisse bei den β-Globulinen waren ähnlich. In den Sera waren auch hier meist alle bekannten β_1- und β_2-Präcipitationslinien voll ausgebildet, während bei den Punktaten immer eine oder zwei der in Frage kommenden Linien fehlten. Die γ-Globuline dagegen waren in Sera und Punktaten gleich gut ausgeprägt. Besonders eindrucksvoll war die immunoelektrophoretische Untersuchung von

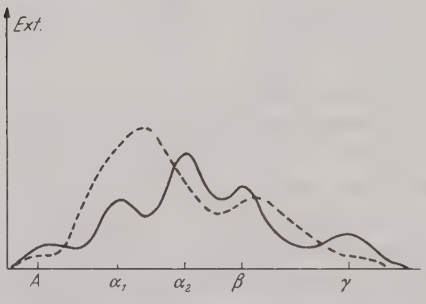


Abb. 1. Elektrophoresediagramm der Glykoproteidbestimmung von Serum und Subretinalflüssigkeit des Falles Nr. 14 (s. Tabelle 1). —— Serum; – – – Subretinalflüssigkeit

Fall Nr. 2. Hier ließen sich im Serum folgende Präcipitationslinien beobachten: Albumin, drei Linien im α_1-Bereich, sieben in α_2-Position, zwei sichere und eine fragliche Linie in β_1, schließlich eine β_2- und eine γ-Globulin-Linie. Das Punktat hingegen zeigte: Albumin, eine schwach gekrümmte Linie im α_1-Bereich und eine ebensolche Linie, die unter dem Start teils anodisch, teils kathodisch verlief und nicht einwandfrei zuzuordnen war. Alle Linien gingen ineinander über, zeigten also Antigengemeinschaft. Außerdem zog sich vom Start bis zum Beginn der Albuminlinie und mit dieser verschmelzend ein breites, unscharfes Präcipitationsband.

Diskussion

In allen bisherigen Untersuchungen sind zwei Problemstellungen zu erkennen: Erstens die Suche nach Beziehungen zwischen Dauer der Abhebung, entzündlichen Komponenten und Zusammensetzung, und zweitens die Frage nach dem Entstehungsort der Subretinalflüssigkeit.

Die meisten Autoren nehmen auf Grund ihrer Befunde einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Abhebung und Zusammensetzung der Subretinalflüssigkeit an. So beschreiben Arruga, Contino, Weve und Fischer ein Ansteigen des Eiweißgehaltes der Subretinalflüssigkeit mit fortschreitender Dauer der Abhebung. Auricchio findet bei länger bestehenden Netzhautabhebungen wesentlich mehr Brenztraubensäure und Milchsäure als bei Fällen mit kürzerer Dauer der Abhebung. Lawton Smith und Douty berichten über höhere Albumin- und γ-Globulinwerte bei Fällen mit über zweimonatiger Dauer als bei solchen mit kürzerem Bestehen. In unseren Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Abhebung und dem Eiweißgehalt der Subretinalflüssigkeit gefunden werden. So hatte z. B. ein Punktat, welches von einem Patienten mit einer Dauer der Abhebung von 4 Jahren stammte, einen Eiweißgehalt von 1,71% während Fälle mit ein oder sechsmonatiger Dauer 1,29%, bzw. 5,25% Eiweiß aufwiesen (vergleiche auch Tabelle 1, Fälle Nr. 13 und 15). In diesem Zusammenhang sei auf die Befunde von Dorello hingewiesen, der ebenfalls keine Abhängigkeit zwischen Alter der Abhebung und Eiweißgehalt finden konnte. Ebensowenig konnten Beziehungen zwischen Dauer der Abhebung und Farbe oder Viscosität der Subretinalflüssigkeit beobachtet werden.

Besonders erwähnenswert scheinen uns diejenigen Fälle zu sein, bei denen der Gesamteiweißgehalt der Subretinalflüssigkeit über dem des dazugehörigen Serums liegt. In der uns bekannten Literatur wurden, wie bereits erwähnt, zwar die Gesamteiweißwerte der untersuchten Subretinalflüssigkeit angegeben, es fehlen jedoch die Eiweißwerte des Serums der entsprechenden Patienten. Es ist also vor allem bei den hohen Werten von Baurmann und Arruga nicht festzustellen, ob die

Serumwerte tiefer oder höher lagen. Allein die vergleichende Beurteilung ist aber nach unserer Meinung bedeutungsvoll. Es ist bekannt, daß die Gesamteiweißwerte von Ergüssen verschiedenster Genese unterhalb der Werte des Serums des entsprechenden Patienten liegen; lediglich bei tuberkulösen Pleuraergüssen kann der Eiweißgehalt des Serums manchmal erreicht werden (Polonovski). In unseren Untersuchungen ist in 4 von 18 Fällen der Gesamteiweißgehalt der Subretinalflüssigkeit höher als im Serum. Hält man zunächst an der alten Einteilung der Ergüsse in Transsudate (Eiweißgehalt von 0,2—3,0%) und Exsudate (Eiweißgehalt von 2,5—7,0%) fest, so wären vor allem die genannten vier Fälle als Exsudate zu bezeichnen, d.h. also als Ergüsse entzündlicher Genese. Tatsächlich waren in drei Fällen entzündliche Begleiterscheinungen der Ablatio zu beobachten; in einem Fall jedoch waren klinisch keine Zeichen einer entzündlichen Reaktion zu sehen, obwohl der Eiweißgehalt der Subretinalflüssigkeit 9,46% — gegenüber 7,46% im Serum — betrug. Es geht also nicht an, trotz des hohen Eiweißgehaltes, in diesem Falle von einem entzündlichen Exsudat zu sprechen. Wir konnten auch bei Beurteilung der übrigen Fälle keine Zusammenhänge zwischen Gesamteiweißgehalt und entzündlichen Erscheinungen erkennen, wobei allerdings zu bedenken ist, daß nur das Vorhandensein einer bestehenden oder abgelaufenen Iridocyclitis bei der Beurteilung entzündlicher Reaktionen gewertet werden konnte.

In früheren Arbeiten wurde angenommen, daß die subretinale Flüssigkeit „toxische" Wirkungen im Bereiche der vorderen Uvea ausübt (Fuchs, Vogt, Birch-Hirschfeld). Wir glauben jedoch nicht, daß besondere „Toxine" in der Subretinalflüssigkeit auftreten, sondern daß allein die in der subretinalen Flüssigkeit vorhandenen Serumeiweißkörper genügen, um Permeabilitätsstörungen an den Gefäßen der vorderen Uvea hervorzurufen, wodurch es zu den bekannten entzündlichen Veränderungen der Iris und des Ciliarkörpers kommen kann. Im Tierexperiment konnten Formanek und Höller nachweisen, daß die extravasale Anwesenheit bestimmter Eiweißkörper homologen Serums Permeabilitätsstörungen hervorruft, die zumindest zu einzelnen klassischen Symptomen der Entzündung führen können.

Die Ergebnisse der papierelektrophoretischen Untersuchungen der Proteine der Subretinalflüssigkeiten zeigen, mit Ausnahme der schon erwähnten schlechten Trennbarkeit von α_1- und α_2-Globulinen, das für die verschiedensten Ergüsse bekannte Bild: Die Albumine sind durchwegs relativ vermehrt, die α-Globuline eher niedriger, die β-Globuline nicht einheitlich verändert und die γ-Globuline stark erniedrigt, verglichen mit den dazugehörigen Sera. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten auch Reichling und Nakano. Dies spricht zunächst dafür, daß es sich bei der subretinalen Flüssigkeit um einen Erguß aus der Choriocapillaris handelt,

wobei eine starke Permeabilitätsstörung des Gefäßbezirkes im Bereich der Abhebung angenommen werden muß. Dieser Meinung sind auch eine Reihe von Autoren, so Reichling, Magitot und Dorello. Dieser Theorie über die Herkunft der Subretinalflüssigkeit steht die Anschauung gegenüber, daß die Subretinalflüssigkeit aus dem Glaskörper stammt (Godtfredsen, Contino, Arruga, Weve und Fischer). Unsere Untersuchungen der Glykoproteide zeigen in Hinsicht auf Anzahl und Beweglichkeit völlig anders geartete Fraktionen in der Subretinalflüssigkeit als im Serum. Es läßt dies die Möglichkeit offen, daß die Glaskörperflüssigkeit ebenfalls an der Zusammensetzung der Subretinalflüssigkeit Anteil nimmt und die atypischen Glykoproteide eben dem Glaskörper entstammen. Das Fehlen der normalen Glykoproteidfraktionen des Serums in der Subretinalflüssigkeit können wir vorläufig nicht exakt erklären, ebensowenig wie das Fehlen der gesamten Lipoproteidanteile. Es wäre allerdings denkbar, daß in der Subretinalflüssigkeit Denaturierungsprozesse stattfinden; damit könnten sowohl das Fehlen der Lipoproteide, die Veränderungen der Glykoproteide, als auch das Fehlen mancher Präcipitationslinien in der Immunoelektrophorese erklärt werden.

Abschließend möchten wir noch auf das uns interessant erscheinende Verhalten des Albumin/Globulin-Quotienten des Serums bei den von uns untersuchten Patienten hinweisen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegt dieser Quotient deutlich niedriger als das bei gesunden Personen der Fall ist. Leber- oder Nierenerkrankungen, welche als Ursache für diesen Befund in Frage kämen, konnten ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, daß vegetative Regulationen Einfluß auf den Albumin/Globulin-Quotienten haben können; so kommt es bei Bestehen eines Sympathicotonus zur Verschiebung der Serumeiweißkörper nach der grobdispersen Seite, d. h. zur Globulinvermehrung. Es wäre möglich, daß ähnliche vegetative Dysregulationen beim Auftreten von Netzhautabhebungen eine gewisse Rolle spielen könnten. Dies müßte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassung

1. Es wurde bei 18 Patienten mit verschieden lange bestehender Netzhautablösung subretinale Flüssigkeit durch Punktion gewonnen und vergleichende Untersuchungen zwischen subretinaler Flüssigkeit und Serum hinsichtlich Gesamteiweißgehalt, Verteilung der einzelnen Protein-, Glykoproteid- und Lipoproteidanteilen durchgeführt und deren immunbiologisches Verhalten geprüft.

2. Die papierelektrophoretische Untersuchung der Proteine der subretinalen Flüssigkeiten zeigte gegenüber dem Serum eine relative Vermehrung der Albumine sowie eine relative Verminderung der α- und γ-Globuline. Die Glykoproteide der subretinalen Flüssigkeit waren in

Hinsicht auf Anzahl und Beweglichkeit der einzelnen Fraktionen völlig anders geartet als im Serum. Die Bestimmung der Lipoproteide ergab, daß die im Serum vorkommenden Fraktionen in der subretinalen Flüssigkeit vollkommen fehlten. Das vollkommene Fehlen der Lipoproteidanteile konnte immunelektrophoretisch bestätigt werden.

3. Es konnten keine Zusammenhänge zwischen Dauer der Abhebung, entzündlichen Erscheinungen und Gesamteiweißgehalt festgestellt werden.

4. Die Ergebnisse der Untersuchungen weisen darauf hin, daß die subretinale Flüssigkeit wohl einen Erguß aus der Choriocapillaris darstellt, daß jedoch wahrscheinlich auch der Glaskörper die Zusammensetzung dieses Ergusses beeinflußt.

Literatur

Arruga, H.: Etiologia y patogenia del despresidimento de la retina. XIV. Concilium ophthalmologicum. Hispania **1933**, Teil II, 1.

Auricchio, G.: Il metabolismo della retina distaccata. Bull. Oculist. **32**, 461 (1953).

Baurmann, M.: Über Netzhautablösung, zugleich ein weiterer Beitrag zum Studium der Eigenschaften des Glaskörpers. Arch. Ophthal. **122**, 415 (1929).

Birch-Hirschfeld, A.: Zur Therapie der Netzhautablösung. Bericht der 39. Sitzg der Dtsch. Ophthal. Ges., Heidelberg, 1913, S. 141.

Contino, F.: Indagini sulla natura ed origine del liquido subretino nel distacco di retina idiopatico. Ann. Ottal. **59**, 321 (1941).

Dorello, U.: Indagini elettroforetiche sul contenuto proteico del liquido sottoretinico nel distacco idiopatico di retina. Arch. Ottal. **59**, 416 (1955).

Formanek, K., u. H. Höller: Über ein experimentell erzeugtes Ödem der Rattenpfote durch Injektion von homologem Serum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **239**, 264—273 (1960).

Franta, J.: Der Eiweißgehalt der subretinalen Flüssigkeit. Čsl. Ofthal. **3**, 201 (1937).

Fuchs, E.: Über chronische endogene Uveitis. Arch. Ophthal. **84**, 202 (1913).

Godtfredsen, E.: Investigations into hyaluronic acid and hyaluronidase in the subretinal fluid in the retinal detachment, partly due to ruptures and partly secondary to malignant chorioidal melanoma. Preliminary report suggesting a new hypothesis concerning the pathogenesis of retinal detachment. Brit. J. Ophthal. **33**, 721 (1951).

Grassmann, W., u. K. Hannig: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 1 (1952).

Herbst, F.: Die Lipoidelektrophorese. Hautarzt **1954**, 168.

Lawton Smith, J., and E. Douty: Electrophoresis of subretinal fluid. Arch. Ophthal. (Chicago) **64**, 114 (1960).

Leber, Th.: Über die Entstehung der Netzhautablösung. Bericht über die 14. Zusammenkunft der Dtsch. Ophthal. Ges. 1882, S. 18.

Magitot, A.: The subretinal fluid in idiopathic detachment of the retina. Arch. Ophthalm. (Chicago) **11**, 159 (1934).

—, et A. Lenoir: Sur la nature du liquide rétinien dans le décallement idiopathique de la rétine. Bull. Soc. franç. Ophthal. **45**, 225 (1932).

Nakano, A.: Study on the subretinal fluid. Jap. J. Ophthal. **3**, 23 (1959).

Polonovski, M.: Medizinische Biochemie. 5. Aufl., S. 391. Saulgau 1951.
Rählmann, E., u. Th. Leber: Erklärung der Netzhautablösung und die Diffusionstheorie kritisch verglichen. Arch. Augenheilk. **27**, 1 (1893).
Reichling, W.: Über Herkunft und Entstehungsweise der subretinalen Flüssigkeit. Bericht über die 59. Zusammenkunft der Dtsch. Opthal. Ges. 1955, S. 92.
Scheidegger, J.: Une micro-méthode de l'immuno-electrophorèsé. Int. Arch. Allergy **7**, 1—3 (1955).
Schmid, J., E. Pätzold u. R. Fink: Die Protein-, Lipoid- und Kohlenhydratelektrophorese bei der prim. chron. Polyarthritis. Wien. Z. inn. Med. **36**, 501 (1955).
Süel-Hinz, O., u. J. Führ: Elektrophoretische Eiweißuntersuchungen von subretinaler Flüssigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 495 (1956).
Vogt, A.: Toxische Iritis nach Netzhautablösung bei Hypotonia acuta. Klin. Mbl. Augenheilk. **72**, 335 (1924).
Weve, H. J. M., u. F.-B. Fischer: Über Herkunft und Zusammensetzung der subretinalen Flüssigkeit bei rupturellen Netzhautablösungen. Ophthalmologica (Basel) **99**, 291 (1940).
Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1957.

Doz. Dr. H. Schenk,
I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX (Österreich), Alserstr. 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 42—48 (1961)

Aus der I. Univ.-Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)
und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes, Bad Hall, Oberösterreich
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Über den Penicillinspiegel in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von Penicillin G und V

Von
F. Trichtel und G. Papapanos

Mit 4 Textabbildungen

Anläßlich einer früheren experimentellen Arbeit wurde von Papapanos, Spitzy und Trichtel 1959 ein unterschiedlicher Penicillinspiegel in Kammerwasser und Serum von Kaninchen nach intravenöser, intramusculärer und subconjunctivaler Injektion gleicher Mengen von Penicillin G (Benzylpenicillin) und Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin) beobachtet.

Nachdem diese vergleichenden Penicillin-Nachweise seinerzeit nur zu einem Zeitpunkt von 1 Std nach der Penicillininjektion vorgenommen wurden und die Konzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper vor und nach dieser Zeit fehlten, ist es das Ziel der vorliegenden Untersuchungen, durch fortlaufende Messungen in einem Zeitraum von 30 min bis zu 6 Std nach der Injektion, weitere Hinweise über die durch intramuskuläre und intravenöse Injektion von 100000 E/kg Tiergewicht erreichbaren Penicillin V- bzw. Penicillin G-Spiegel zu gewinnen.

Zur Vervollständigung dieser Arbeit wurden zwei weitere gebräuchliche Präparate, das Procain-Penicillin G und das DBED-Penicillin G und V (Dibenzyläthylendiamin-di-Penicillin G und V) in unsere Untersuchungen eingeschlossen. In der uns bisher zugänglichen Literatur sind uns keine Penicillinbestimmungen nach Verabreichung der letzten zwei Präparate bekannt geworden.

Untersuchungen am Tierauge nach parenteraler Zufuhr von Penicillin G und V liegen vor von Leopold, Town u. Hunt, Sallmann, Linnen, Schlosshardt und Adam, Sorsby und Ungar und Hummelt. Die verschiedene Versuchsanordnung dieser Autoren sowie die nur vereinzelten Messungen erlauben jedoch kein zusammenfassendes Bild und keine eindeutige Beantwortung unserer Fragestellung.

Versuchsanordnung

Zur Durchführung der vorliegenden Versuche waren 64 Tiere notwendig, wobei die Kaninchen nach sorgfältiger Wägung, die auf ihr Gewicht entfallende Menge von 100000 E/kg Lebendgewicht entweder in die Ohrvene oder in die Glutäalmuskulatur injiziert bekamen.

Zur festgesetzten Zeit wurden entsprechende Mengen von Blut durch Punktion der gegenseitigen Ohrvene, von Kammerwasser durch Punktion der Vorderkammer mittels Amsler-Kanüle und von Glaskörper durch diaskleraler Punktion mittels gröberer Injektionskanüle gewonnen.

Die so gewonnenen Proben wurden nach der Verdünnungsmethode gegen Staphylococcus aureus Oxford im Vergleich zu Penicillin V und G Standard nach der Modifikation von Dornbusch und Pelcak untersucht.

Untersuchungen und Ergebnisse

Zur Beantwortung unserer Fragestellung waren vier Versuchsreihen notwendig, wobei in der *1. Gruppe* der Serum-, Kammerwasser- und Glaskörpergehalt an K-Penicillin G und V, 30 min, 1, 3 und 6 Std nach dessen intravenöser Injektion (100000 E/kg Tiergewicht) ermittelt wurde.

In der *2. Gruppe* wurden die Penicillinspiegel zu den gleichen Zeiten nach intramuskulärer Injektion dieser Präparate in gleich hoher Dosierung (100000 E/kg Tiergewicht) bestimmt.

Zur Erforschung der nur langsamen Ausscheidung des Penicillin aus Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intramuskulärer Injektion von 100000 E/kg des Procain-Penicillin G-Präparates war in der *3. Gruppe* ein längerer Beobachtungszeitraum von 30 min bis zu 12 Std nach der Injektion notwendig.

Die letzten Untersuchungen nach intramuskulärer Injektion gleicher Dosen von DBED-Penicillin G und V-Präparate erforderten in der *4. Meßgruppe* einen Zeitraum bis zu 10 Tagen nach der Injektion, da erst nach dieser Zeit kein Penicillin in Serum und Kammerwasser nachgewiesen werden konnte.

Zur besseren Übersicht wurden die zu den verschiedenen Untersuchungszeiten ermittelten Penicillinspiegel in Form von Kurven in Koordinatensysteme eingetragen, wobei die angeführten Zahlen jeweils Mittelwerte aus zehn Untersuchungen darstellen.

In den Abb. 1—4 sind die Ergebnisse sowohl nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von K-Penicillin G und V, als auch nach intramuskulärer Injektion von Procain-Penicillin G und DBED-Penicillin G und V aufgezeichnet. Auf der Abszisse wurde der Zeitpunkt der Untersuchung und auf der Ordinate die Penicillinkonzentration in Oxford-Einheiten pro ml logarithmisch eingetragen.

Besprechung der Ergebnisse

Bei Betrachtung der Abb. 1 ist zu ersehen, daß die höchsten Penicillinspiegel in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intravenöser Injektion von K-Penicillin G und V zu Beginn der Untersuchung, d.h. 30 min nach der Injektion festgestellt wurden. Die höchsten Werte (26,52 und 20,88 OE/ml) fanden sich im Serum, an zweiter Stelle folgte

mit 3,83 und 2,59 OE/ml das Kammerwasser. Sehr geringe, jedoch mit unserer Methode noch eindeutig erhebbare Werte (0,30 und 0,18 OE/ml) wurden im Glaskörper ermittelt.

Aus der Kurve geht hervor, daß der zeitliche Verlauf der Konzentration bei beiden untersuchten Penicillinen sehr ähnlich ist, daß jedoch

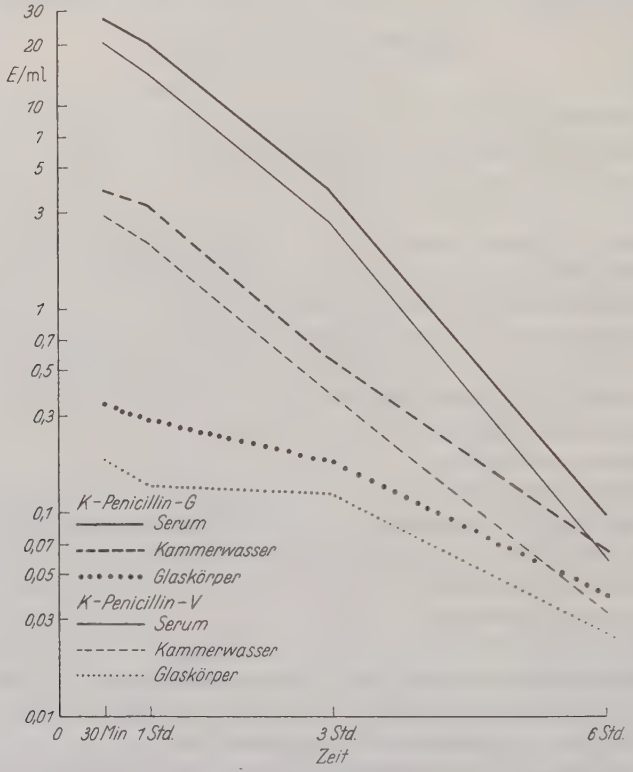


Abb. 1. Penicillinkonzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intravenöser Injektion von 100000 E/kg K-Penicillin G bzw. K-Penicillin V

in allen Fällen und zu jeder Zeit die Penicillin G-Werte höher als die des Penicillin V-Präparates lagen.

Wie weiterhin aus den Kurven zu ersehen ist, erfolgte der Konzentrationsabfall nach der 1. Std sehr rasch. Sechs Stunden nach der Injektion waren die Penicillinspiegel nicht mehr nennenswert, so daß diese Untersuchungsreihen zu diesem Zeitpunkt abgebrochen werden konnten.

Aus Abb. 2 sind die Penicillinspiegel nach intramuskulärer Injektion von Penicillin G und V zu entnehmen. Auch hier findet sich eine ähnliche Abstufung der Penicillinkonzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper. Die höchsten Penicillinwerte konnten bei diesen Unter-

suchungen nicht bereits zu Beginn der Messungen, wie es nach intravenöser Injektion beobachtet wurde, festgestellt werden, sondern in allen Fällen erst $^1/_2$ Std später, also 1 Std nach der Injektion.

Auch nach intramuskulärer Injektion sind die Penicillin G-Werte höher als die des Penicillin V-Präparates.

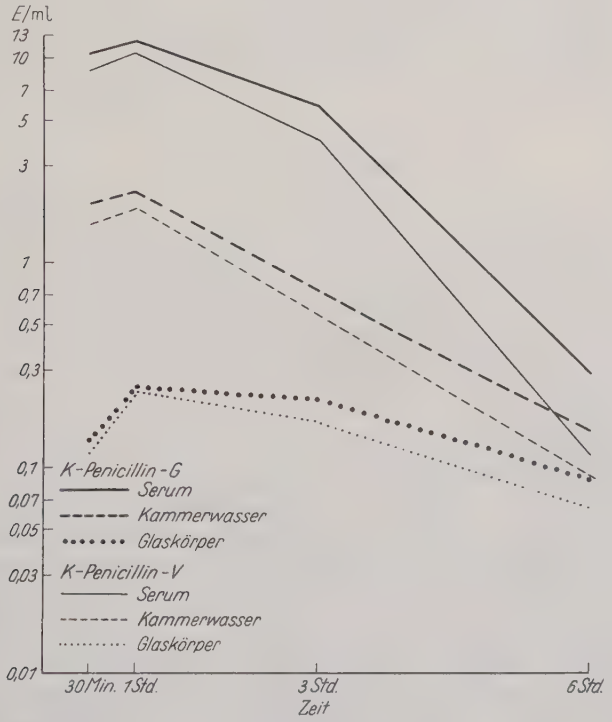


Abb. 2. Penicillinkonzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intramuskulärer Injektion von 100000 E/kg K-Penicillin G bzw. K-Penicillin V

Nach intramuskulärer Injektion von Procain-Penicillin G (Abb. 3) waren die gegenüber den früheren Untersuchungen wesentlich niedrigeren Konzentrationsmaxima ebenfalls zu einem Zeitpunkt von 1 Std nach der Injektion erreicht. Diese Werte blieben jedoch bis zur 2. Std nahezu erhalten und erst nach dieser Zeit erfolgte ein relativ langsamer Konzentrationsabfall. Erst 12 Std nach der Injektion waren die untersuchten Proben nahezu penicillinfrei.

Die intramuskuläre Injektion von DBED-Penicillin G und V bewirkt, wie in Abb. 4 gezeigt, einen bis zu 10 Tagen erhöhten Penicillinspiegel sowohl im Serum als auch in Kammerwasser und Glaskörper.

In diesen Fällen erfolgte ein verzögerter Konzentrationsanstieg mit einem Maximum bei 24 Std nach der Injektion. Die Höchstwerte liegen mit 1,19 und 1,06 OE/ml gegenüber den früheren Untersuchungen

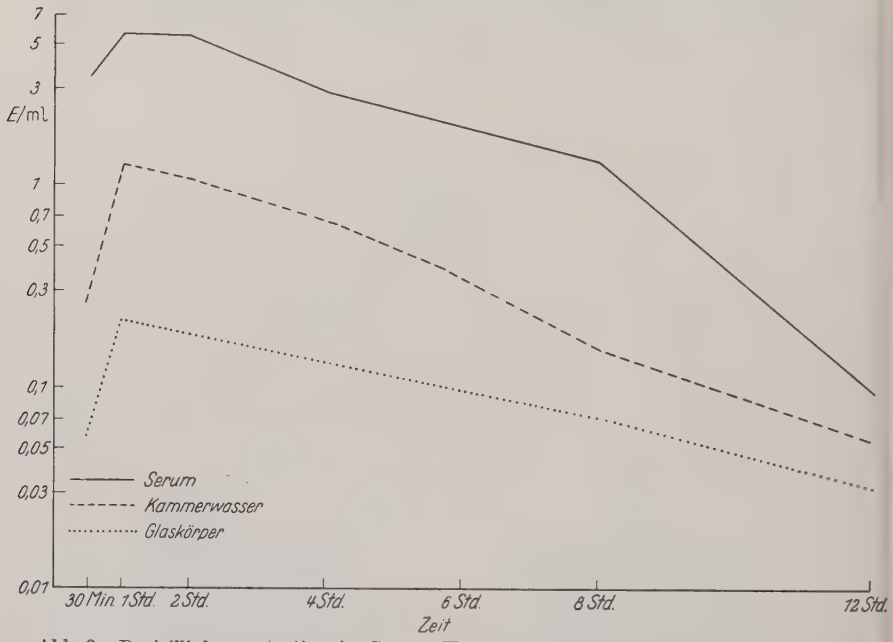


Abb. 3. Penicillinkonzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intramuskulärer Injektion von 100000 E/kg Procain Penicillin G

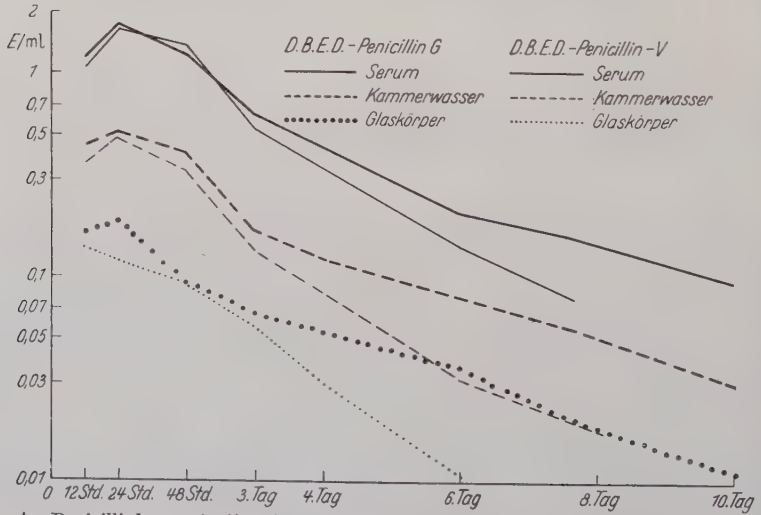


Abb. 4. Penicillinkonzentration in Serum, Kammerwasser und Glaskörper nach intramuskulärer Injektion von 100000 E/kg Dibenzyläthylendiamin-di-Penicillin G und V

deutlich niedriger. Der nach 24 Std erfolgende Konzentrationsabfall ist derart gering, daß wir in den Proben bis zu 10 Tagen nach der Injektion Penicillin nachweisen konnten.

Auch hier war das Penicillin G bezüglich Konzentrationshöhe dem Penicillin V überlegen. Dazukommt noch eine verlangsamte Ausscheidung des Penicillin G, da dieses Präparat im Durchschnitt bis zu 2 Tagen in Serum und Kammerwasser und bis zu 4 Tagen im Glaskörper länger in der Probe nachweisbar war als nach Injektion gleicher Mengen des V-Penicillin.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der Verdünnungsmethode gegen Staphylococcus aureus Oxford im Vergleich zu Penicillin G und V Standard nach der Modifikation von Dornbusch und Pelcak wurden im Tierversuch die Penicillinspiegel in Blut, Kammerwasser und Glaskörper nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von K-Penicillin G und V, Procain-Penicillin G und DBED-Penicillin G und V (100000 E/kg Tiergewicht) ermittelt.

Fortlaufende Messungen erlauben sowohl Rückschlüsse bezüglich Höhe und zeitlichen Eintritt der Konzentrationsmaxima als auch bezüglich der Ausscheidungszeiten.

So konnte festgestellt werden, daß es nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion von 100000 E/kg Tiergewicht möglich ist nicht nur das Serum und Kammerwasser, sondern auch den Glaskörper an Penicillin anzureichern.

Bei allen Untersuchungen lagen die Werte bei Penicillin G bezüglich Anreicherungsvermögen und protrahierter Ausscheidung höher als bei Penicillin V.

Niedrigere Konzentrationsmaxima jedoch eine stärker verzögerte Ausscheidung erlaubte die Injektion der Depot-Penicilline (Procain-Penicillin G und DBED-Penicillin V und G).

Literatur

Dornbusch, A. C., and E. J. Pelcak: Aureomycin — A new antibiotic. Ann. N.Y. Acad. Sci. **51**, 218 (1948—1951).

Hummelt, K.: Untersuchungen über das Verhalten der Blutkammerwasserschranke gegenüber radioaktivem Penicillin nach intraoculärer Injektion bei Kaninchen. Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 154 (1954).

Leopold, J. H.: Intravitreal penetration of penicillin and penicillintherapy of infections of the vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **33**, 211 (1945).

Linnen, H. J.: Über den Penicillingehalt des Kammerwassers im normalen und geschädigten Kaninchenauge. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **55**, 334 (1949).

Papapanos, G., K. H. Spitzy u. F. Trichtel: Über die Permeation von Penicillinen in das Kaninchenauge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 329 (1959).

Sallmann, L. v.: Controversial points on ocular penicillin therapie. Trans. Amer. ophthal. Soc. **45**, 570 (1947).

Schlosshardt, H., u. W. Adam: Experimentelle Untersuchungen über den Penicillingehalt des Kammerwassers bei i.m., i.v. und lokaler Penicillinanwendung. Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 33 (1948).

Sorsby, A., and J. Ungar: Intravitreal injection of penicillin: Study on the levels of concentration reacher and therapeutic efficacy. Brit. J. Ophtal. **32**, 857 (1948).

Town, A. E., and M. E. Hunt: Concentration of penicillin in the aqueous humour following systeming administration. Amer. J. Ophthal., 29. ser. **3**, 171 (1946).

Dr. F. Trichtel,
I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX (Österreich), Alserstr. 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 49—62 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. W. Herzau)

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz (A:aK) bei operativ korrigierten Schielenden

Von

O. Oppel

Mit 16 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Juli 1961)

Schielpatienten, bei denen die Fehlstellung der Augen operativ bis auf wenige Winkelgrade reduziert wurde, lassen sich kosmetisch von einem Normalsichtigen oft nicht mehr unterscheiden. Dagegen bleibt bezüglich der Qualität ihres Binocularsehens zwischen beiden in der Regel eine tiefe Kluft bestehen.

Wir haben 1955 darüber nach Auswertung der operativen Behandlungsergebnisse von 190 Schielpatienten berichtet. Selbst nach idealer kosmetischer Geradestellung der Augen wird die spontane Erlangung stereoskopischen Sehvermögens bei „operativ beseitigtem" Begleitschielen im allgemeinen vermißt.

Soweit es sich um Patienten mit einseitiger Amblyopie und fehlendem zentralem Fixationsvermögen des amblyopen Auges oder einer nachgewiesenen anomalen Sehrichtungsgemeinschaft handelt, bleibt diese Minderleistung leicht verständlich. Schwieriger dagegen wird eine Erklärung des fehlenden stereoskopischen Sehvermögens in all jenen Fällen, bei denen eine Amblyopie nicht vorliegt und auch früher nicht vorgelegen hat und neben beiderseits vollem Sehvermögen a) im objektiven Schielwinkel Simultansehen zu erzielen ist und b) im Nachbildtest eine normale Sehrichtungsgemeinschaft angegeben wird.

Als Erklärung des qualitativ unterschiedlichen Binocularsehens zwischen Normalsichtigen und operativ korrigierten Begleitschielenden bleibt die Annahme einer fehlenden Fusion. Bekanntlich wird von den meisten Autoren eine Fusionsschwäche oder ein Fusionsmangel als wesentlicher ätiologischer Faktor für die Schielentstehung selbst angenommen.

Verständlicherweise führte die Erörterung der Fusion auch immer wieder zu Erwägungen über die Existenz eines corticalen Fusionszentrums. Indes besitzen wird darüber keine exakten Kenntnisse und es erscheint heute mehr denn je in Frage gestellt, ob es ein besonderes anatomisch abgrenzbares Fusionszentrum im Sinne der bekannten

Lehrmeinungen von den Hirnzentren überhaupt gibt. Bisher konnt zumindest ein anatomischer Beweis für ein Fusionszentrum im Gehir nicht erbracht werden.

Aus diesem Grunde rückte besonders Chavasse von der Annahm ab, eine ungenügende oder fehlende Fusionsfähigkeit als Schielursach anzusehen. Nach seiner Ansicht entsteht Schielen durch Entartung od Umwandlung der normalen binocularen Reflexe. Zu diesen binocularer Reflexen zählt Chavasse einerseits die angeborenen, vom Vestibula apparat abhängigen, kompensatorischen Haltungs- und Stellung reflexe und andererseits die erworbenen, d.h. bedingten Reflexe.

In der Gruppe der bedingten Reflexe, denen ebenfalls angeborer Einrichtungen zugrunde liegen, werden die Orientierungs- und Fixa tionsreflexe (konjugierte Augenbewegungen); die Konvergenzreflex (gegensinnige Augenbewegungen); und schließlich die Reflexbeziehunge zwischen Akkommodation und Konvergenz angeführt.

Da die konjugierten Augenbewegungen beim Begleitschielen im al gemeinen nicht gröber gestört sind, lag es nahe, die Verhältnisse der gegen sinnigen Augenbewegungen einmal näher zu prüfen. Unser Interesse ga dabei zunächst den Beziehungen zwischen Akkommodation und akkon modativer Konvergenz bei operativ korrigierten Begleitschielenden.

Über die Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommoda tiver Konvergenz bei Normalsichtigen bestehen in der ophthalmolog schen und physiologischen Literatur bereits eine große Zahl von Ve öffentlichungen. Dagegen sind gleichartige Untersuchungen und Mi teilungen bei Schielpatienten bisher eigenartigerweise noch nicht b kannt geworden.

Bei Normalsichtigen bewirkt der Impuls zum Nahesehen auf ein bestimmt Objekt gleichzeitig die Einstellung der Gesichtslinien beider Augen, einhergeher mit einer Pupillenverengerung, in einem wohlabgestimmten Verhältnis. Bei A näherung eines Objektes müssen die Augen zwecks scharfer Netzhautabbildun nicht nur akkommodieren, sondern zur Vermeidung von Doppelbildern au zunehmend konvergieren. Die durch Akkommodationsimpulse verursachte Ko vergenzänderung wird als akkommodative Konvergenz bezeichnet. Umgekeh läßt sich durch Konvergenzimpulse eine Änderung der Akkommodation (Ko vergenz-Akkommodation) erzielen.

Seit Porterfield (1759), der als einer der ersten über die Beziehungen zwisch Akkommodation und Konvergenz berichtete, wurde von vielen Untersuchern d Frage der gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisse dieser Beziehungen sowie ihr angeborenen oder erworbenen Natur und ihrer starren oder individuell unte schiedlichen Verknüpfung nachgegangen. Hering hielt eine angeborene Kopp lung von Akkommodation und Konvergenz für wahrscheinlicher als eine erworbe

Maddox unterschied bei der Konvergenz vier verschiedene Formen:

1. Die tonische Konvergenz, die den „Ruhezustand", d.h. die absolute od anatomische Stellung der Augen beeinflusse.

2. Die akkommodative Konvergenz, die mit der Akkommodation zusamme hinge und die Sehachsen auf den betrachteten Punkt einstelle.

3. Die psychische Konvergenz oder das Bewußtsein der Nähe.

4. Die fusionale Konvergenz, die die akkommodative Konvergenz ergänze, indem sie bei ungenügender akkommodativer Konvergenz auf Grund der Abneigung der Augen gegen Doppelbilder zusätzlich eine Änderung der Sehachsen bewirke und die entstandenen Doppelbilder zur Verschmelzung bringe, dadurch, daß die Seheindrücke jetzt auf korrespondierende Netzhautstellen gebracht würden.

Maddox vertrat daher die Ansicht, daß die *akkommodative* Konvergenz mit der Akkommodation gekoppelt sei. Diese Koppelung sei sehr eng und die Akkommodation ziehe die Konvergenzeinstellung nach sich und nicht umgekehrt.

v. Tschermak hielt die Koppelung Akkommodation-Konvergenz für verhältnismäßig locker, doch nicht für vollkommen lösbar.

Auf eine Wiedergabe der zahlreichen Ansichten weiterer namhafter Forscher zu diesem Fragenkomplex kann unter Hinweis auf die ausführliche Darstellung und umfassende Literaturzusammenstellung durch Mütze in seiner Monographie „Die Akkommodation des menschlichen Auges" (Akademie-Verlag, Berlin 1956) verzichtet werden.

Aus jüngster Zeit liegen über die akkommodative Konvergenz noch Arbeiten von M. Alpern; K. W. Christoferson und K. N. Ogle; E. F. Fincham und J. Walton; Th. Glaser; R. V. Hill sowie K. N. Ogle und Th. G. Martens vor.

Allgemein läßt sich heute etwa die folgende Meinung vertreten: Die Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz sind durch angeborene Einrichtungen begründet. Eine zweckmäßige funktionelle Verknüpfung und in einem bestimmten Verhältnis zueinanderstehende Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz muß jedoch in den kindlichen Entwicklungsjahren erst erworben werden. Diese erworbene Koppelung ist keine starre, so daß schon normalerweise unter bestimmten Untersuchungsbedingungen eine Änderung der Akkommodation bei unveränderter Konvergenz (relative Akkommodationsbreite) sowie eine Änderung der Konvergenz bei unveränderter Akkommodation (relative Konvergenzbreite) möglich ist.

Unsere eigenen Untersuchungen wurden an einem modifizierten Heterophorometer des als Maddox-Wing-Test bekannten Gerätes durchgeführt. Die Modifikation bestand lediglich darin, daß die Prüffläche nicht starr auf eine Beobachtungsentfernung von 30 cm festgelegt war, sondern auf einer Laufschiene in verschiedene Abstände gebracht werden konnte. Weiterhin bedurfte es geringer Änderungen am System der Schlitzblenden und Trennflächen, um eine Separation der Prüffläche in Zahlenskala und Zeiger für jeweils ein Auge in den verschiedenen Untersuchungsabständen zu gewährleisten. Wir untersuchten in einer Beobachtungsentfernung von 30 cm und 60 cm. Die Skaleneinteilung war nach Prismendioptrien vorgenommen. Bei 30 cm Beobachtungsentfernung entsprachen zwei Skalenabschnitte einem Winkelgrad, bei 60 cm Beobachtungsentfernung entsprach ein Skalenabschnitt einem Winkelgrad.

Die Beeinflussung der Akkommodation wurde durch Vorsatz sphärischer Gläser von +1 bis +3 Dioptrien sowie von —1 bis —3 Dioptrien erreicht. Die unbeeinflußte und die durch Vorsatz sphärischer Plus- und Minusgläser beeinflußte Augenstellung wurde zunächst tabellarisch festgehalten. Die Angaben des außerhalb der Nullpunkteinstellung empfundenen Zeigers wurden also Eso-Disparation (EsoD) bzw. Exo-Disparation (ExoD) bezeichnet.

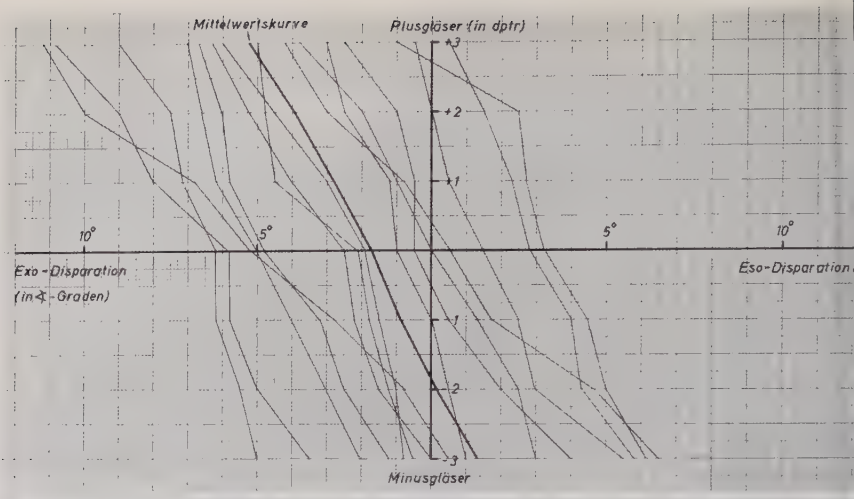


Abb. 1

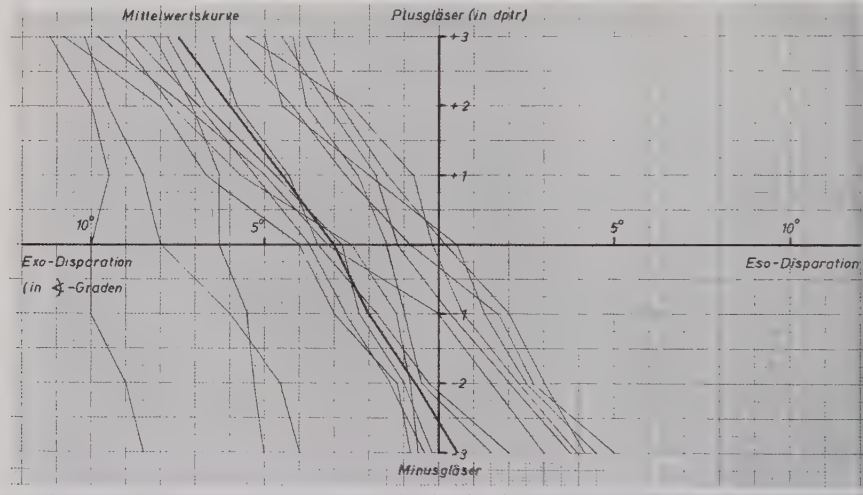


Abb. 2

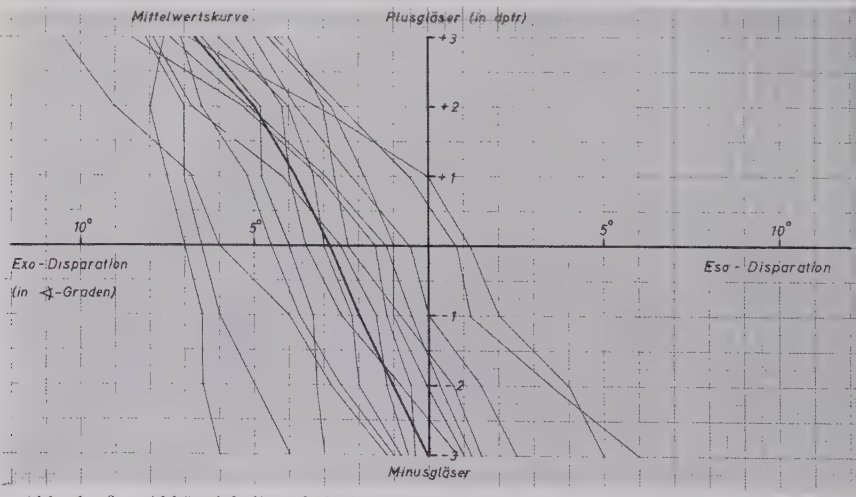
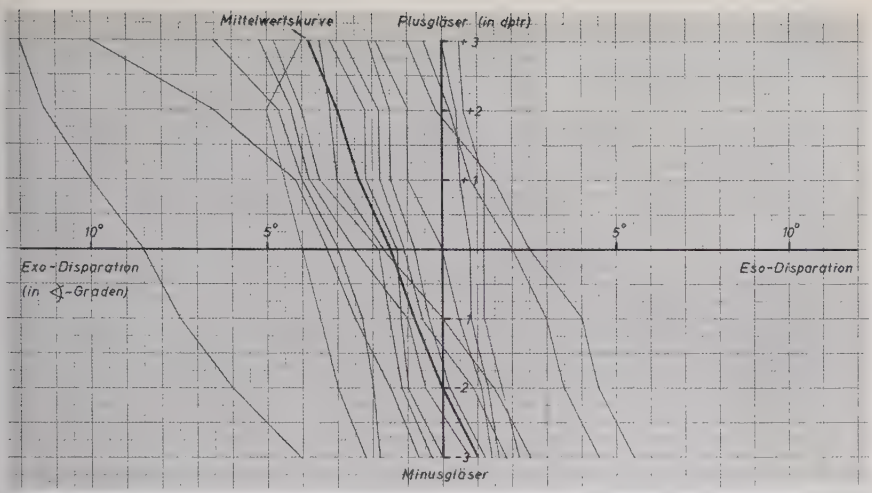
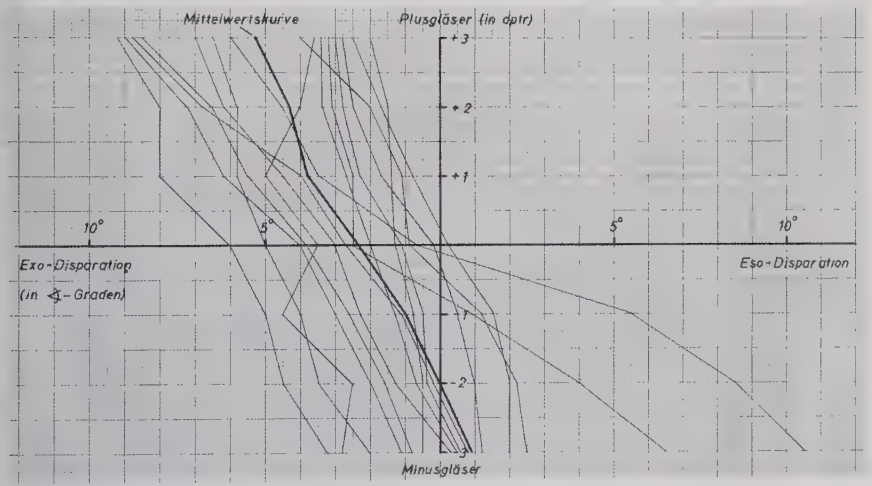


Abb. 3

Abb. 1—3. Abhängigkeitsverhältnisse von A : aK bei 15 Personen mit normalem Binocularsehen in 30 cm Untersuchungsabstand





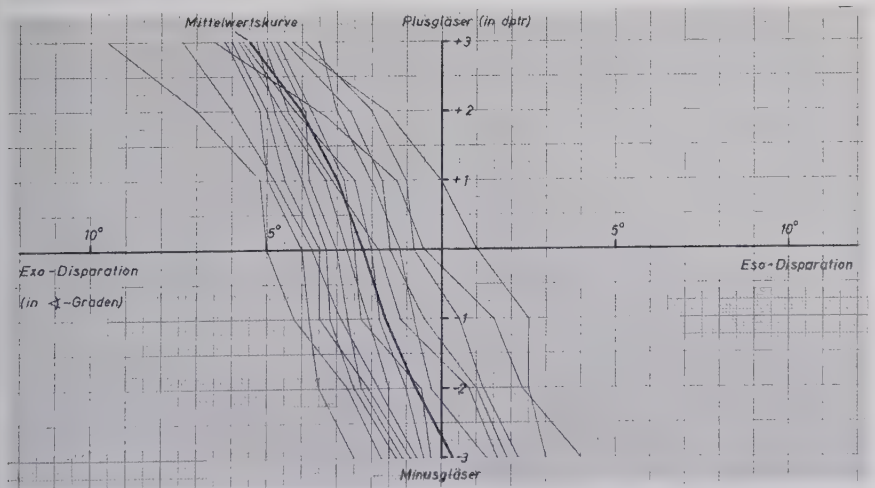


Abb. 4—6. Abhängigkeitsverhältnisse von A : aK bei 15 Personen mit normalem Binocularsehen in 60 cm Untersuchungsabstand

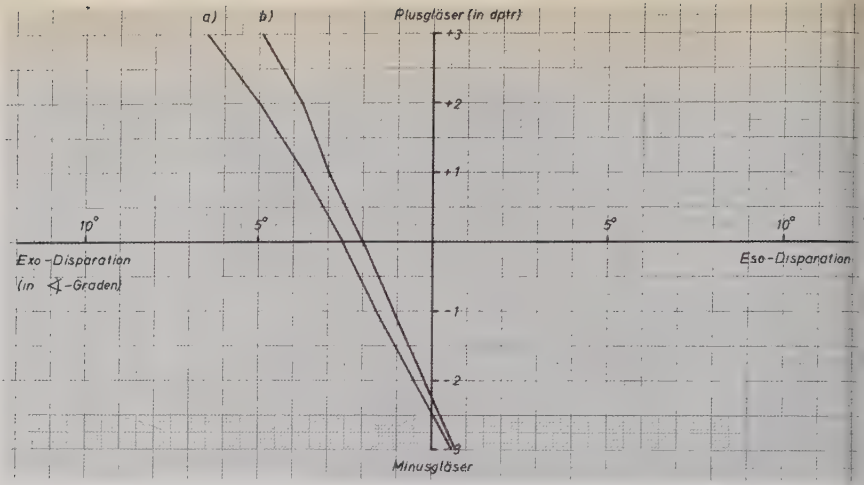


Abb. 7. Mittelwertkurven der Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK aus den Untersuchungsergebnissen von 45 Personen mit normalem Binocularsehen in 30 cm Untersuchungsabstand *(a)* und 60 cm Untersuchungsabstand *(b)*

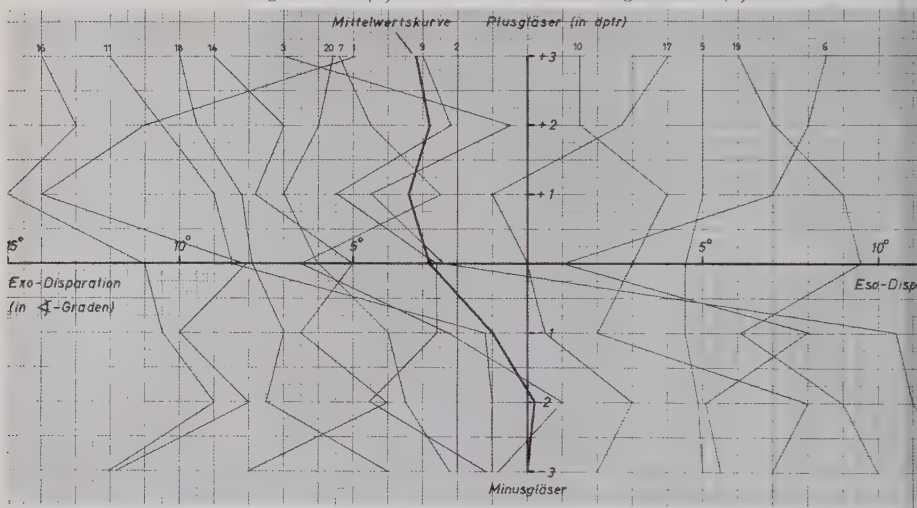


Abb. 8. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei 15 Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. alt. in 30 cm Untersuchungsabstand

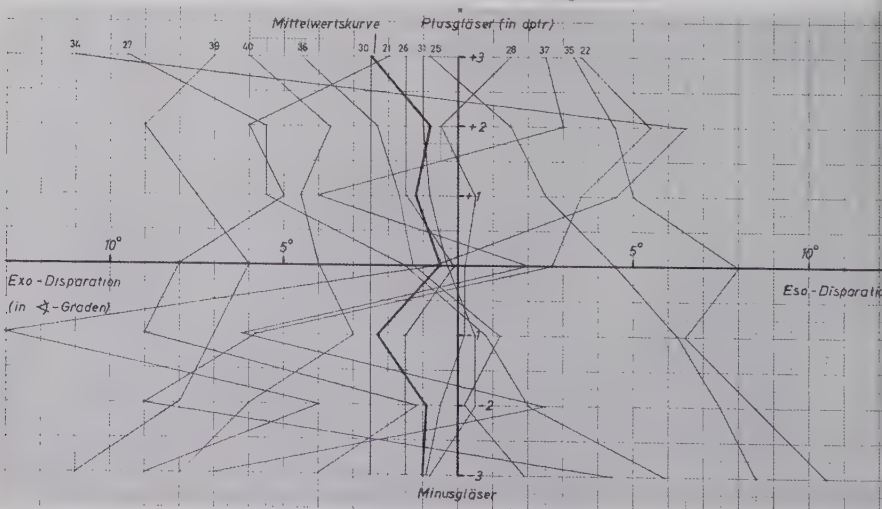


Abb. 9. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei 14 Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. alt. in 30 cm Untersuchungsabstand

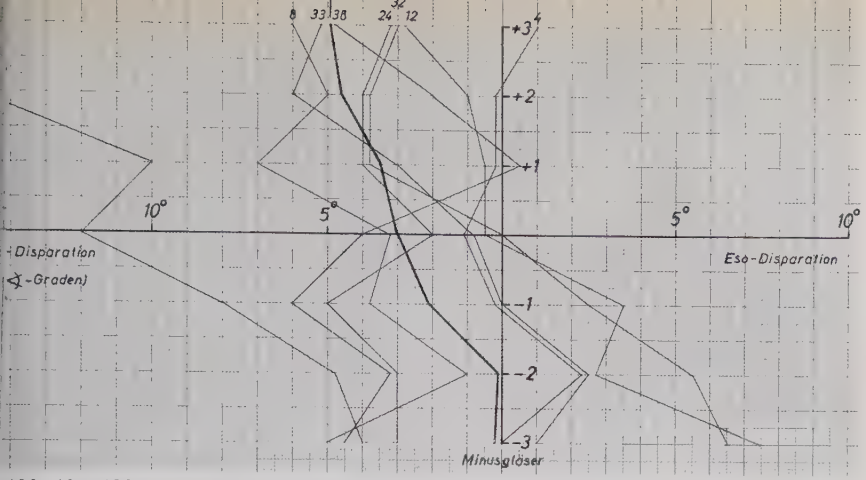


Abb. 10. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei acht Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. unilat. in 30 cm Untersuchungsabstand

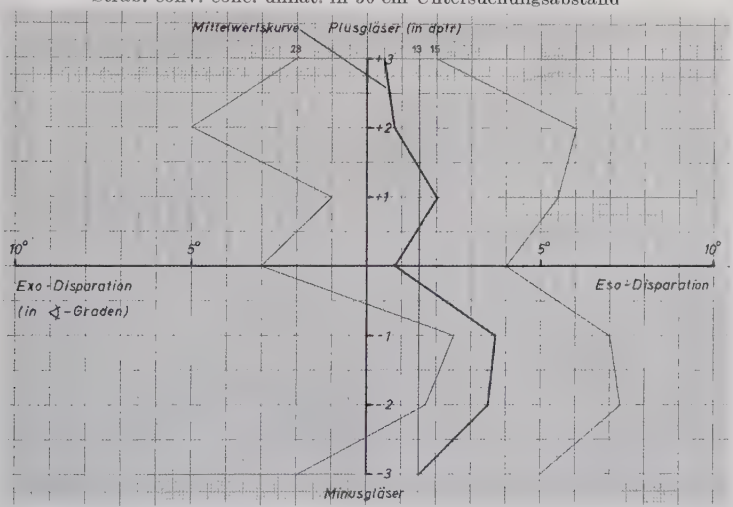


Abb. 11. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei drei Patienten mit ursprünglichem Strab. div. conc. alt. in 30 cm Untersuchungsabstand

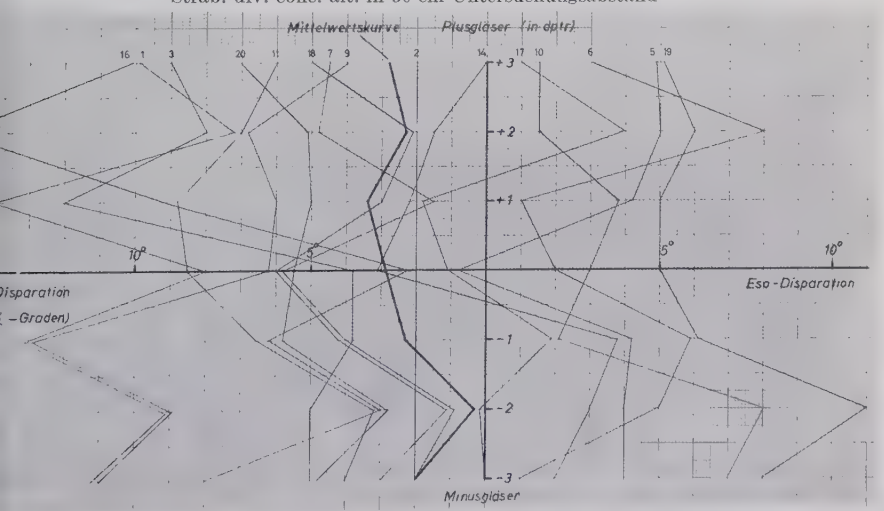


Abb. 12. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei 15 Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. alt. in 60 cm Untersuchungsabstand

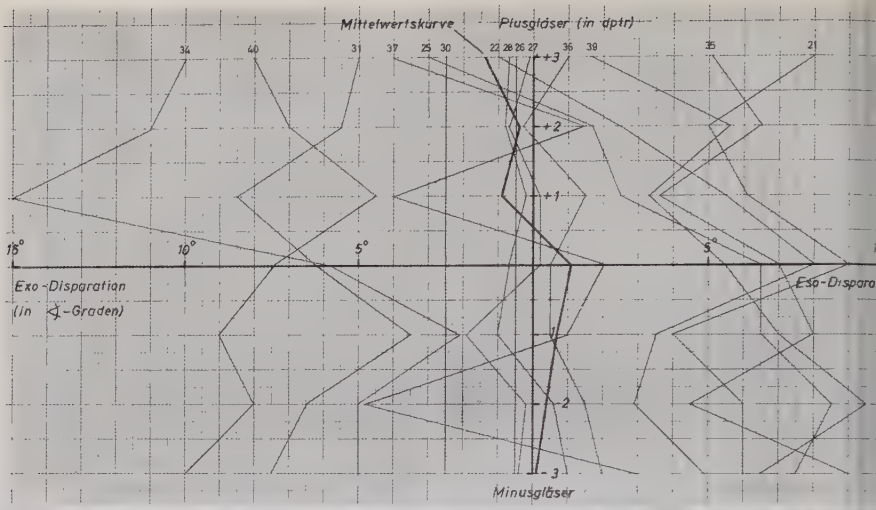


Abb. 13

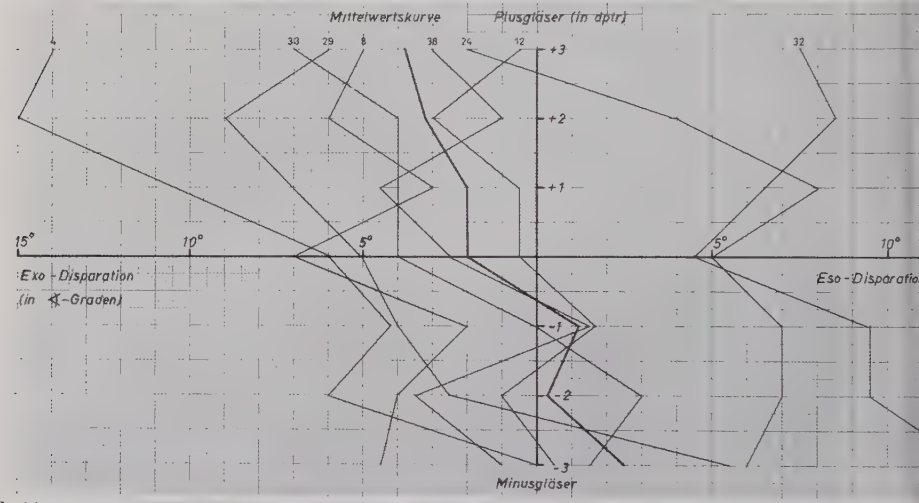


Abb. 14

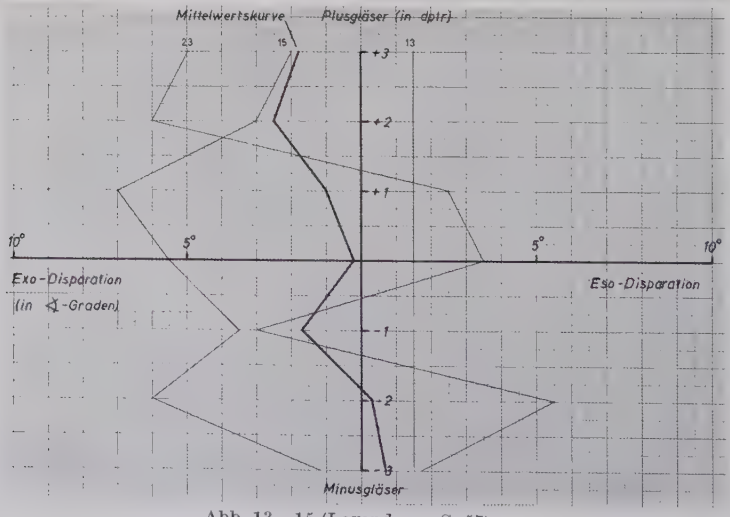


Abb. 15

Abb. 13—15 (Legenden s. S. 57)

Erfahrungsgemäß kommt es schon bei Normalsichtigen am Heterophorometer bei Augenunruhe zu schwankenden Angaben, indem vom Prüfling ein Pendeln des Pfeiles in einem größeren Skalenbereich bemerkt wird. Wenn bei unseren Untersuchungen derartige Schwankungen auftraten, nahmen wir, sobald diese ein Prismengrad überschritten, jeweils zehn Prüfungen mit zeitlichen Pausen von 30 sec vor und legten den daraus errechneten Mittelwert zugrunde.

Zu unseren Untersuchungen in einem Abstand von 60 cm bedarf es noch eines kurzen Hinweises. Für eine Beobachtungsentfernung von 60 cm benötigt der Normalsichtige und der voll auskorrigierte Ametrope einen Akkommodationsaufwand von 1,66 Dioptrien. Durch Vorsatz von sphärischen Plusgläsern, der über diesen Betrag hinausgeht, würde eine physiologisch nicht erzielbare Minderung der Linsenbrechkraft notwendig.

Da nach neueren Untersuchungen von Christoferson und Ogle an homatropinisierten Augen die akkommodative Konvergenz nicht von der tatsächlichen Akkommodationsleistung, sondern vom jeweiligen nervösen Akkommodationsimpuls abhängen soll, war es von zusätzlichem besonderem Interesse, die Änderung der Vergenz der Augen in einem Beobachtungsabstand von 60 cm nach Vorsatz sphärischer Gläser von +2,0 und +3,0 Dioptrien zu ermitteln.

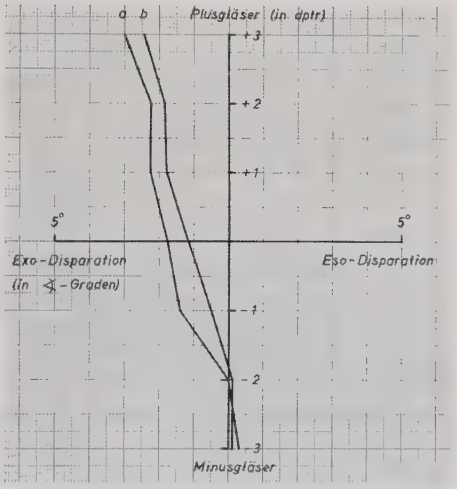


Abb. 16. Mittelwertskurven der Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK aus den Untersuchungsergebnissen von 40 Patienten mit operativ korrigiertem Begleitschielen in 30 cm Untersuchungsabstand *(a)* und 60 cm Untersuchungsabstand *(b)*

Es wurden zu unseren Untersuchungen 40 besonders ausgewählte schieloperierte Patienten herangezogen, die folgende Bedingungen erfüllten:

1. Sichere zentrale Fixationsfähigkeit beiderseits und 2. Nachweis einer normalen Sehrichtungsgemeinschaft durch Nachbildtest und Simultansehen im objektiven Schielwinkel am Synoptophor.

Das Vorliegen einer normalen Sehrichtungsgemeinschaft hielten wir bei unseren Untersuchungen insofern für erforderlich, als nur unter dieser Voraussetzung verwertbare und vergleichbare Untersuchungsergebnisse zu erwarten waren. Es handelt sich bei diesen 40 Patienten danach um eine ausgesprochen positive Auslese aus einem Krankengut von etwa 340 Schielenden.

Auf eine Veröffentlichung der Einzeldaten dieser 40 schieloperierten Patienten bezüglich Lebensalter, Schielart und -beginn, vorausgegangener Operationen, Sehvermögen und Refraktion (Vollkorrektion!) sowie Restschielwinkel unter Synoptophorbedingungen wurde auf Anraten

Abb. 13. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei 14 Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. alt. in 60 cm Untersuchungsabstand

Abb. 14. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei acht Patienten mit ursprünglichem Strab. conv. conc. unilat. in 60 cm Untersuchungsabstand

Abb. 15. Abhängigkeitsverhältnisse von A:aK bei drei Patienten mit ursprünglichem Strab. div. conc. alt. in 60 cm Untersuchungsabstand

des Herausgebers im Interesse einer möglichst knappen Darstellung verzichtet. Die kasuistische Zusammenstellung kann vom Verf. angefordert werden. Für die 45 Normalsichtigen, die zur Kontrolle und zum Vergleich zu unseren Untersuchungen herangezogen wurden, erübrigen sich besondere kasuistische Angaben.

Aus gleichem Anlaß wurde auch auf die Wiedergabe der tabellarischen Zusammenstellung unserer Untersuchungsergebnisse für den Druck verzichtet, um von der Möglichkeit einer übersichtlichen Darstellung der Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz durch Eintragung in ein Koordinatensystem Gebrauch machen zu können. Die Untersuchungsergebnisse der 45 Normalsichtigen finden sich in den Kurven der Abb. 1—7, die der operierten Schielpatienten in den Abb. 8—16.

Diskussion

Durch die in Abb. 1—7 dargestellten Untersuchungsergebnisse der 45 Personen mit normalem Binocularsehen läßt sich anschaulich demonstrieren, welche auffällig engen Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz bei diesem Personenkreis vorliegen.

Besonders aus den Mittelwertkurven ergibt sich sehr eindrucksvoll der zwischen diesen beiden Funktionen bestehende Synergismus. Im Hinblick auf diese Mittelwertskurven kann in Bestätigung der Mitteilungen von Alpern; Christoferson und Ogle sowie Ogle und Martens tatsächlich von einem nahezu linearen Abhängigkeitsverhältnis gesprochen werden. Andererseits läßt die Betrachtung des Einzelkurven der Abb. 1—6 erkennen, daß der nachweisbaren Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz keineswegs starre Verhältnisse zugrunde liegen und schon normalerweise zwischen beiden Funktionen ein gewisser individueller Freiheitsgrad vorhanden ist.

Keiner der 45 Normalsichtigen antwortete bei einer Beanspruchung oder Entspannung der Akkommodation um jeweils 1 Dptr. konstant mit der gleichen Vergenzänderung. Es läßt sich daraus folgern, daß die synergistische Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz auch bei diesen Normalsichtigen für ein einwandfreies (orthophores) Binocularsehen in allen Beobachtungsentfernungen nicht ausreichen könnte und für ein exaktes binoculares Fixierpunktsehen noch andersartige, die Feineinstellung gewährleistende Richteinflüsse und -impulse erforderlich sind.

In einer Beziehung zeichnen sich jedoch die von uns untersuchten Normalsichtigen alle durch ein gemeinsames Verhalten aus. Es läßt sich auf die einfache Formel bringen: Vermehrter Akkommodationsaufwand bedingt Verstärkung der akkommodativen Konvergenzstellung, ver-

minderter Akkommodationsaufwand bedingt Abschwächung der akkommodativen Konvergenzstellung.

Aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang noch die Untersuchungsergebnisse in 60 cm Beobachtungsabstand nach Vorsatz sphärischer Gläser von +2,0 und +3,0 Dptr. Eine weitere Herabsetzung des für Emmetrope und vollauskorrigierte Ametrope in 60 cm Abstand 1,66 Dptr. betragenden Akkommodationsaufwandes ist nicht möglich. Trotzdem zeigten bis auf zwei Ausnahmen alle übrigen Prüflinge eine Minderung der akkommodativen Konvergenz. Eine leichte Vernebelung und Bildunschärfe wurde dabei von allen Prüflingen auf Befragen angegeben. Diese Beobachtungen sprechen für die Ansicht von Christoferson und Ogle, die diese an homatropinisierten Augen gewonnen hatten, wonach die akkommodative Konvergenz nicht von der tatsächlichen Akkommodationsleistung, sondern vom jeweiligen nervösen Akkommodationsimpuls abhängen soll.

Die Untersuchungsergebnisse bei den 40 Schielpatienten erscheinen auf den ersten Blick verwirrend. In den dargelegten Kurven wurden diese 40 Patienten in Gruppen danach eingeteilt, ob ursprünglich ein Strab. conc. conv. alt. bzw. ein Strab. conc. conv. unilat. oder ein Strab. div. vorlag. Prinzipielle Unterschiede zwischen diesen einzelnen Gruppen ergaben sich nicht.

Bei keinem einzigen dieser 40 Patienten bestanden geordnete Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz, wie sie bei den Normalsichtigen gefunden wurden.

Bei drei Patienten zeigte sich weder bei Akkommodationsbeanspruchung noch bei Akkommodationsentspannung eine Beeinflussung der akkommodativen Konvergenz. Diese drei Patienten nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihnen keine funktionelle Verbindung zwischen den Akkommodationszentren und dem Konvergenzzentrum entwickelt zu sein scheint. Unter den zugrunde liegenden Untersuchungsbedingungen kann bei ihnen von einem konstanten Schielwinkel gesprochen werden. Diese drei Patienten zeigen ein diametrales Verhalten zu der bekanntlich therapeutisch dankbaren Gruppe der rein akkommodativ Schielenden mit höhergradigen Hypermetropien, bei denen es durch Akkommodationsbeanspruchung zu einem akkommodativen Konvergenzüberschuß und -exceß kommt, welcher durch Gläserkorrektion oft völlig zu beheben ist.

Bei den anderen 37 Patienten, also der überwiegenden Mehrzahl unserer Prüflinge, ließ sich durch eine Änderung der Akkommodation zwar immer eine Beeinflussung der akkommodativen Konvergenz nachweisen, jedoch kann dabei, wie sich aus der Betrachtung der einzelnen Kurven in Abb. 8—15 ergibt, von einem zweckmäßigen synergistischen Verhalten keine Rede sein. Lediglich in den Mittelwertskurven der

Abb. 16 findet sich durch die statistisch zustande kommende Kompensation der 40 einzelnen individuellen Fehlleistungen ein gleichartiges Verhalten wie bei den Normalsichtigen, woraus sich folgern läßt, daß die Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz tatsächlich auf angeborenen Einrichtungen beruht. Jedoch scheint diese Koppelung beim Schielenden nicht in der erforderlichen Qualität entwickelt zu sein. Sehr häufig wird eine Beanspruchung der Akkommodation nicht mit einer akkommodativen Konvergenzzunahme, sondern mit einer Konvergenzminderung beantwortet, ebenso wie umgekehrt eine Akkommodationsentspannung häufig von einer Konvergenzzunahme begleitet wird.

Eine befriedigende Erklärung für diese Beobachtungen zu finden, ist schwierig. Es könnte zunächst daran gedacht werden, daß es sich um unliebsame Folgen der vorausgegangenen Operation handelt. Seit wir auf diese Frage gestoßen sind, haben wir die Verhältnisse zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz bei einigen noch nicht operierten Schielenden unter gleichen Versuchsbedingungen geprüft. Leider ist die Zahl der noch nicht vorbehandelten Patienten mit kleinem Schielwinkel, die für eine Untersuchung am Heterophorometer in Frage kommt, gering. Es dürfte eine Zeit verstreichen bis wir über eine zahlenmäßig gleich große Gruppe berichten können. Die wenigen von uns bisher untersuchten, noch nicht operierten Patienten mit kleinem Schielwinkel zeigten jedoch dieselben unkoordinierten Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz wie die operierten Patienten. Die vorausgegangenen Operationen können danach nicht die Ursache für das eigenartige Verhalten bei den mitgeteilten 40 Patienten sein.

Unsere Untersuchungsergebnisse legen vielmehr nahe, daß die gegensinnigen Augenbewegungen bei Schielenden erheblich stärker beeinträchtigt sind, als wir allgemein annehmen und vom Verhalten des normal Binocularsehenden doch beträchtlich abweichen. Besonders unterscheidet sich die Sehweise des Schielenden vom binocularen Fixierpunktsehen des Normalsichtigen darin, daß jeweils nur mit einem Auge fixiert wird und das Partnerauge mehr oder weniger vagabundierend von der Fixationseinstellung des Führungsauges abweicht. Auch im freien Raum besteht beim Schielenden während des Sehens in verschiedenen Beobachtungsabständen keine beständige Zusammenarbeit zwischen der Foveola des fixierenden Auges und einem eng begrenzten Netzhautareal im „Schielauge". Von einem gleichbleibenden Schielwinkel für alle Beobachtungsentfernungen kann daher im strengen Sinne beim Begleitschielen nicht gesprochen werden.

Klinisch erhalten wir solche unterschiedlichen Schielwinkel immer wieder, sobald wir Schielwinkelermittlungen am Maddoxkreuz in 5 m,

1 m und $^1/_2$ m Entfernung sowie am Synoptophor durchführen. Auch dabei dürfte der Einfluß der Akkommodation auf die akkommodative Konvergenzstellung mit von Bedeutung sein. Die unter den von uns mitgeteilten Untersuchungsbedingungen gewonnenen Ergebnisse bei den aufgeführten 40 Schielpatienten stellen das pathologische Verhalten zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz durch die kurvenmäßige Darstellung lediglich anschaulicher heraus.

Kommen wir abschließend wieder auf die Ansicht von Chavasse zurück, wonach das Begleitschielen durch Entartung oder Umwandlung der normalen binocularen Reflexe entstehen soll, so läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen sagen, daß beim Begleitschielen tatsächlich eine grobe Störung der Reflexbeziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz besteht. Wir betrachten es jedoch als zu weitgehend, deshalb die Bedeutung der Fusion für gering anzusehen und die Entstehung des Begleitschielens lediglich auf eine Entartung oder Umwandlung der normalen binocularen Reflexe zurückführen zu wollen. Vielmehr halten wir es für wahrscheinlich, daß gerade für die Entwicklung einer synergistischen Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz übergeordnete kontrollierende Fusionseinflüsse von entscheidender Bedeutung sind.

Zusammenfassung

Es wurde von Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz bei 45 Personen mit normalem Binocularsehen und bei 40 operativ korrigierten Schielenden an einem modifizierten Heterophorometer berichtet. Bei den untersuchten Schielpatienten bestand keine synergistische Koppelung zwischen Akkommodation und akkommodativer Konvergenz. Die individuellen Untersuchungsergebnisse wurden zum Zwecke einer anschaulichen Darstellung in Kurven wiedergegeben.

Literatur

Alpern, M.: Vergence and accommodation. I. Can change in size induce vergence movements? A.M.A. Arch. Ophthal. **60**, 355—357 (1958).

— Testing distance effect on phoria. Measurement at various accommodation levels. Arch. Ophthal. (Chicago) **54**, 906—915 (1955).

Chavasse, B.: Worth's Syuint. London: Baillière, Tindall & Cox 1939.

Christoferson, K., and K. N. Ogle: The effect of homatropine on the accommodation-convergence association. Arch. Ohthal. (Chicago) **55**, 779—791 (1956).

Donders, F. C.: Relative Akkommodationsbreite. Albrecht v. Graefes Arch. Ohthal. **6**, 84 (1860).

Fincham, E. F., and J. Walton: The reciprocal actions of accommodation and convergence. J. Physiol. (Lond.) **137**, 488—508 (1957).

Glaser, Th.: Die Messung der akkommodativen Konvergenz. (II. Fachtagg der Augenoptiker 1954.) Mschr. Feinmech. u. Optik **72**, 2—5 (1955).

Hering, E.: Die Lehre vom binocularen Sehen. Leipzig 1868.
Hill, R. V.: The hyperbolas of accommodation and convergence. Arch. Ophthal. (Chicago) **57**, 259—265 (1957).
Maddox, E.: Tests and studies of the ocular muscle. London 1907.
Mütze, K.: Die Akkommodation des menschlichen Auges. Berlin: Akademie-Verlag 1956.
Ogle, K. N., and Th. G. Martens: On the accommodative convergence and the proximal convergence. Arch. Ophthal. (Chicago) **57**, 702—715 (1957).
Oppel, O.: Betrachtungen zur Schulung der Stereopsis bei Schielenden. Ber. über die 62. Verslg der Dtsch. Ophthal. Ges., Heidelberg, 1959.
—, u. J. Ludwig: Ergebnisse der operativen Schielbehandlung. Wissenschaftl. Z. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, math.-naturw. Reihe **5**, 7—11 (1955/56).
Tschermak-Seysenegg, A. v.: Einführung in die physiologische Optik. Wien: Springer 1947.

Priv.-Doz. Dr. O. Oppel, Universitäts-Augenklinik, Mainz

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 63—71 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. W. Jaeger)

Wie erklärt sich der Unterschied der Einstellungen von Protanomalen und Deuteranomalen am Anomaloskop?

Von

W. Jaeger, P. Grützner und W. Oser

Mit 4 Textabbildungen

Mit Hilfe des Anomaloskops nach Nagel lassen sich die am häufigsten vorkommenden anomalen Trichromasien, die Deuter- und die Protanomalie, leicht und sicher voneinander trennen. Um am Anomaloskop die Farbgleichung Hg-Grün + Li-Rot = Na-Gelb einzustellen, muß der Deuteranomale mehr Grün, der Protanomale mehr Rot zumischen, als es der normale Farbentüchtige benötigt. Dementsprechend liegt der Anomalquotient (AQ) für den Deuteranomalen über 1, für den Protanomalen unter 1,0.

Diese Ergebnisse verleiten zu einer allzu einfachen Vorstellung vom Wesen dieser beiden Farbensinnstörungen. Protanomalie und Deuteranomalie erscheinen als einander entsprechende Störungen in entgegengesetzter Richtung. Diese Vorstellung ist wohl mit dafür verantwortlich, daß z.B. Just für die Genetik der Farbensinnstörungen die Hypothese zugrunde legte, Proto- und Deuterostörung seien „das Ergebnis von Mutationsschritten in einander entgegengesetzten Richtungen".

In Wirklichkeit aber bestehen für diese beiden Gruppen am Anomaloskop ganz verschiedene physiologische Versuchsbedingungen: Für den Protanomalen liegt die rote Mischungskomponente der Rayleigh-Gleichung nahe am Ende des sichtbaren Spektrums. Er wird also deshalb mehr Rot in seiner Mischung benötigen, weil er das rote Eichlicht wesentlich *dunkler* sieht als der Normale. — Beim Deuteranomalen hingegen stimmt die spektrale Helligkeitsverteilung mit der des Normalen im wesentlichen überein. Er benötigt für die obengenannte Mischungsgleichung deshalb mehr Grün als der normale Farbentüchtige, weil ihm diese Farbe *blasser* erscheint.

Eigene Untersuchungen

Allgemeine Versuchsbedingungen

Es lag nahe, für die beiden besprochenen Anomalien bezüglich der Helligkeitsverteilung analoge Versuchsbedingungen zu schaffen. Und zwar sollten für die Protanomalen wie andererseits für die Deuteranomalen die beiden Mischungskomponenten jeweils gleich hell

erscheinen. Bei der Vorbereitung der Versuchsbedingungen gingen wir davon aus, daß Deuterostörungen einerseits und Protostörungen andererseits untereinander die gleiche Helligkeitsverteilung im Spektrum haben. Für die Erstgenannten trifft das nach übereinstimmenden Untersuchungen zu (Nelson, Pitt, I. Schmidt, Wright). Es ist also zu erwarten, daß der Deuteranomale die beiden genannten Mischlichter dann gleich hell empfindet, wenn ein Deuteranoper beim Vergleich von Rot oder Grün jeweils mit Gelb dieses Vergleichslicht in seiner Helligkeit unverändert läßt. Diese Voraussetzungen sind am Anomaloskop in etwa erfüllt: Einem Voschlag von Trendelenburg folgend soll die Mittelnormgleichung bei 40 Teilstrichen der Mischschraube liegen. Bei dieser Justierung des Gerätes empfindet der Deuteranope die Grenzgleichung im Grünen zwar etwas heller als die im Roten, die Differenz in der Einstellung der Gelbschraube beträgt jedoch nur wenige Teilstriche. Völlige Helligkeitsgleichheit der Grenzgleichungen ist für den Deuteranopen dann zu erzielen, wenn man die Mittelnormgleichung auf 35 oder 36 Teilstriche der Mischschraube senkt (Grützner). Die Versuchsbedingungen werden hierdurch jedoch nicht wesentlich verändert.

Der Fachnormenausschuß Farbe stand vor 2 Jahren vor der Frage, ob die Forderung Trendelenburgs ideal verwirklicht werden sollte. Dazu hätten alle Anomaloskope so umgestellt werden müssen, daß die Mittelnormgleichung bei 35—36 Teilstrichen der Mischschraube zu liegen käme. Mit Rücksicht darauf, daß schon jahrelang Anomaloskope mit der Mittelnormgleichung bei 40 Teilstrichen gebaut worden waren, wurde jedoch im Normblatt die Mittelnormgleichung bei der letztgenannten Einstellung belassen.

Schwieriger ist es, die Forderung der subjektiven Helligkeitsgleichheit des roten und grünen Mischlichtes am Anomaloskop für Protanomale zu erfüllen. Kohlrausch konnte nachweisen, daß es unter Protanomalen im Hinblick auf die spektrale Helligkeitsverteilung Übergangsfälle zwischen normaler Farbentüchtigkeit und Protanopie gibt. Auch Samojloff fand bei der Bestimmung von Minimalfeld-Helligkeiten, daß Protanomale eine nicht so geschlossene Gruppe darstellten wie die Protanopen. Greift man sich aber unter einer Bevölkerungsgruppe solche Versuchspersonen heraus, die beim Lesen von pseudoisochromatischen Tafeln viele eindeutige, charakteristische Fehler machen, so zeigen die hierbei gefundenen Protanomalen im Hinblick auf ihre spektrale Helligkeitsempfindung keine wesentlichen Differenzen, ja ihre Empfindungskurven fallen praktisch mit denen der Protanopen zusammen (McKeon und Wright). Für diese typischen Protanomalen wird man demnach Helligkeitsgleichheit der Mischlichter in der Rayleigh-Gleichung dann erhalten, wenn man sich Rot und Grün von einem Protanopen auf die gleiche Helligkeit einstellen läßt.

Das Anomaloskop ist hierfür jedoch ungeeignet, weil für Rot keine Intensitätssteigerung möglich ist. Es kann hier lediglich das Grün

durch Graufilter weiter abgeschwächt werden. Bei Einhaltung der zuvor genannten Bedingungen würde aber damit die Gesamtleuchtdichte so stark absinken, daß keine einwandfreien Beobachtungsbedingungen mehr bestehen. Am Spektralfarbenmischapparat nach HELMHOLTZ-KÖNIG können diese Forderungen aber durchaus erfüllt werden.

Untersuchungsmethoden

Am großen Spektralfarben-Mischapparat nach HELMHOLTZ-KÖNIG wurde der eine Kollimator mit einer 500 Watt-220 Volt-Projektionslampe bestückt, die bei einer konstanten Unterspannung von 170 Volt brannte. Die Stellung dieses Kolli-

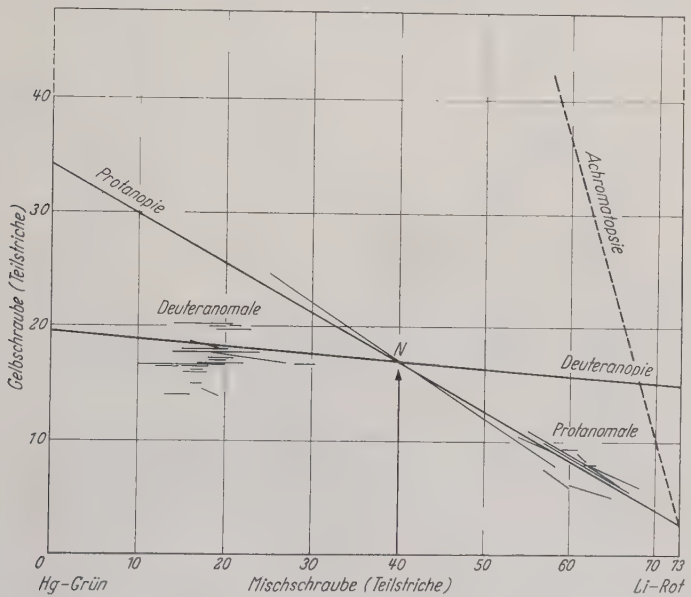


Abb. 1. Anomaloskop-Einstellungen von 13 Prot- und 20 Deuteranomalen. Sie liegen jeweils um die Strecken herum, welche die Einstellungen der entsprechenden Dichromaten charakterisieren. *N* Mittelnormgleichung

mators und des Doppelspates wurde so gewählt, daß auf die entsprechende Hälfte des kreisrunden, 2^0 großen Gesichtsfeldes eine Mischung von 670 und 546 mμ geworfen wurde. Auf der anderen Gesichtsfeldhälfte erschien das gelbe Vergleichslicht von der Wellenlänge 589 mμ, welches durch entsprechende Stellung des zweiten Kollimators von einer 100 Watt-220 Volt-Projektionslampe erzeugt wurde, die — wie am Anomaloskop — bei einer konstanten Unterspannung von 175 Volt brannte. Vor der 0,5 mm breiten, künstlichen Austrittspupille befand sich am Okular ein Polarisationsnikol. Mit dessen Hilfe konnte das aus einem ordinären Spektrum stammende, grüne Mischlicht abgeschwächt werden, da es zu den anderen Farben der Mischungsgleichung senkrecht polarisiert war. Durch Helligkeitssteigerung der roten und Abschwächung der grünen Mischungskomponente war es somit möglich, ein ausreichend helles Gesichtsfeld auch dann zu erhalten, wenn der Protanope beide Eichlichter (Li-Rot und Hg-Grün) gleich hell beurteilte. Bei dieser Versuchsanordnung betrug die retinale Beleuchtungsstärke für die Mittel-

normgleichung etwa 300 Troland. Der entsprechende Wert am Anomaloskop liegt bei 150 Troland.

Ganz entsprechend ließ sich am Farbenmischapparat auch eine Versuchsanordnung finden, bei welcher Deuteranope die rote und grüne Mischungskomponente gleich hell empfanden. Hierbei mußte nur die Helligkeit beider Mischungskomponenten mit Hilfe des Helligkeitsnikols soweit abgeschwächt werden, daß die Spaltöffnung für das gelbe Vergleichslicht in erträglichen Grenzen lag, denn bei zu großen Spaltbreiten wird der ausgeschnittene Spektralbereich zu groß und somit die Farbe unrein.

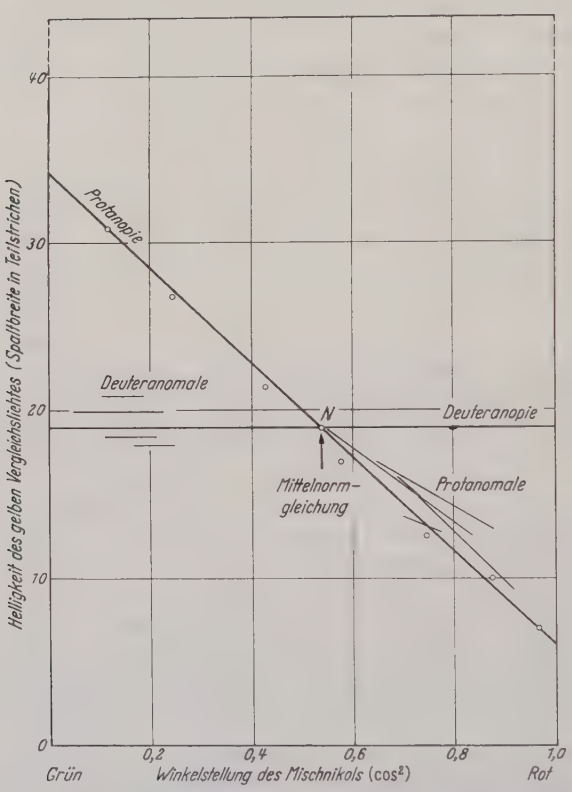


Abb. 2. Einstellung der Rayleigh-Gleichung am Spektralfarben-Mischapparat (Mischlichter helligkeitsgleich für Deuteranope) von fünf Prot- und vier Deuteranomalen. *N* Mittelnormgleichung

Die Anteile der grünen bzw. der roten Mischungskomponente konnten als $\sin^2$ bzw. $\cos^2$ des eingestellten Winkels des Mischnikols berechnet werden.

Die von den Versuchspersonen geforderte Aufgabe war die gleiche wie am Anomaloskop: Durch Drehen am Mischnikol des einen Kollimators konnten die relativen Anteile von Rot und Grün im Mischlicht verändert werden. Durch Verändern der Spaltbreite an dem zweiten Kollimator konnte das homogene Vergleichslicht in seiner Helligkeit abgestuft werden. Auf diese Weise war es genau wie am Anomaloskop möglich, eine Gleichung zwischen Mischlicht und Vergleichslicht herzustellen.

Die Versuchspersonen waren bei Reihenuntersuchungen mit Hilfe von pseudoisochromatischen Tafeln als farbuntüchtig erkannt worden. Die genaue Diagnose ihrer Farbensinnstörung erfolgte dann am Anomaloskop.

Untersuchungsergebnisse

Das Verhalten der angeborenen Farbensinnstörungen am Anomaloskop ist bekannt. Trägt man sich in einem Digramm die Einstellung von

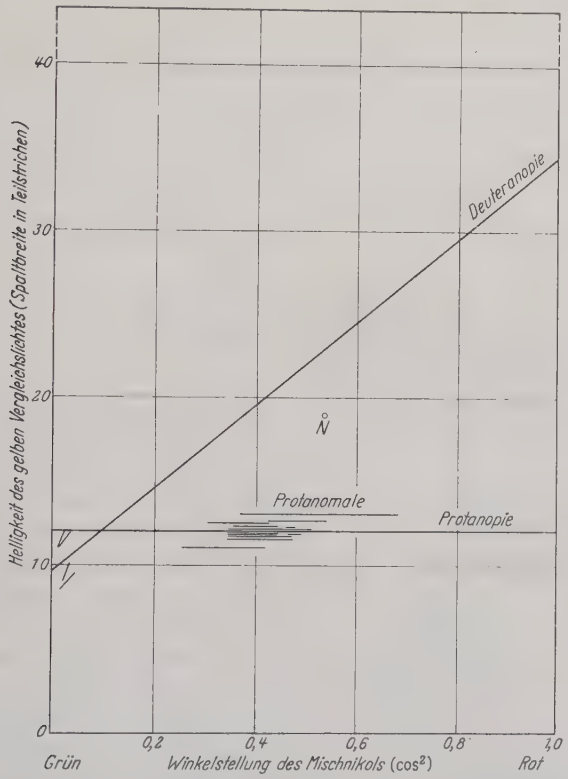


Abb. 3. Einstellung der Rayleigh-Gleichung am Spektralfarben-Mischapparat (Mischlichter helligkeitsgleich für Protanope) von zwölf Prot- und vier Deuteranomalen. (*N* Mittelnormgleichung bei Einstellung der Mischlichter auf Helligkeitsgleichheit für Deuteranope)

Dichromaten ein und verbindet alle diese Meßpunkte, so ergeben sich gerade Strecken, die sich in dem Punkte schneiden, der die Mittelnormgleichung charakterisiert (Abb. 1). Die Einstellungen der Deuteranomalen gruppieren sich um die Strecke, welche die Farbgleichung des Deuteranopen anzeigt; und zwar liegen sie zwischen deren Endgleichung im Grünen und der Mittelnormgleichung. Die Einstellungen der Protanomalen sind entsprechend um die Meßstrecke herum zu finden, die vom Protanopen gewonnen wird. Sie liegen zwischen deren Endgleichung im Roten und der Mittelnormgleichung.

Die Einstellungen eines Patienten mit angeborener totaler Farbenblindheit sollen nur noch einmal darauf hinweisen, daß diese die Mittelnormgleichung wegen ihrer stark abweichenden spektralen Helligkeitsverteilung nicht annehmen.

Am Farbenmischapparat werden ganz ähnliche Ergebnisse gewonnen, wenn man die Versuchsanordnung so wählt, daß die Mischkomponenten vom Deuteranopen gleich hell beurteilt werden. Die Mittelnormgleichung liegt in diesem Falle etwa bei mittlerer Stellung des Mischnikols, genau bei 43,5° (Abb. 2).

Wählt man am Farbenmischapparat die Versuchsanordnung so, daß die Mischkomponenten dem Protanopen gleich hell erscheinen, so rückt naturgemäß die Mittelnormgleichung auf die grüne Endgleichung zu (Abb. 3). Selbstverständlich nehmen auch jetzt die Dichromaten die Mittelnormgleichung an, d.h. die Strecken, welche ihre Einstellungen charakterisieren, schneiden sich weiterhin in dem Einstellungspunkt des normalen Farbentüchtigen. Der Deuteranope beurteilt aber jetzt die Endgleichung im Grünen sehr viel dunkler als die im Roten. Auch der Deuteranomale stellt jetzt das gelbe Licht für seine Gleichung dunkler ein, als es der Normale für die Mittelnormgleichung benötigt. Der Protanomale hingegen hält in etwa die Spaltbreite bei, die der Protanope für seine Einstellungen fordert.

Nach der Definition des AQ war von vornherein zu erwarten, daß der relative Abstand der anomalen Einstellungen von der Mittelnormgleichung derselbe blieb. Wenn sich der AQ dennoch etwas verändert hat, so kann das einmal durch unterschiedliche Aufmerksamkeit der Versuchspersonen oder auch durch erlerntes besseres Unterscheidungsvermögen für Farbtondifferenzen im Laufe der Untersuchung erklärt werden. In der Zusammenstellung der Anomalquotienten der untersuchten zwölf Protanomalen (Tabelle) erscheint es aber doch so, daß sich die Einstellungsbreite bei der Untersuchung am Spektralfarben-Mischapparat infolge der größeren Feldhelligkeit gegenüber der am Anomaloskop verringert und in den stärker pathologischen Bereich verschiebt. Besonders deutlich ist dies an der Versuchsperson Nr. 12 zu erkennen: Am Anomaloskop nahm sie die Mischungsgleichungen 25/25 bis 60/8 an, was einem AQ von 0,26 bis 2,35 entsprach. Am Spektralfarben-Mischapparat hingegen verringerte

Tabelle. *Anomalquotienten von zwölf Protanomalen*

Vp.	Anomalquotienten	
	am Anomaloskop	am Farbenmischapparat (Mischlichter helligkeitsgleich für Protanope
1	0,15—0,34	0,17—0,36
2	0,09—0,22	0,14—0,15
3	0,15—0,26	0,12—0,25
4	0,18—0,23	0,16—0,24
5	0,19—0,40	0,17—0,28
6	0,21—0,26	0,15—0,24
7	0,21—0,24	0,13—0,15
8	0,26—0,46	0,14—0,25
9	0,06—0,09	0,06—0,21
10	0,24—0,29	0,15—0,17
11	0,34—0,43	0,16—0,23
12	0,26—2,35	0,14—0,65

sich ihre Einstellungsbreite wesentlich, sie nahm nunmehr die Mittelnormgleichung nicht mehr an. Ihr AQ schwankte nur noch zwischen 0,14 und 0,65.

Das Wesentliche, was wir erfahren wollten, war aber die Lage der Protanomalen-Einstellung zwischen den beiden Endgleichungen im Vergleich zu den Einstellungen der Deuteranomalen — bei jeweils helligkeitsgleich empfundenen Mischlichtern. Will man diese Lage der Einstellungen zahlenmäßig ausdrücken, so kann man bei den Deuteranomalen ohne weiteres den AQ verwenden. Er liegt bei dieser Farbensinnstörung bekanntlich stets über 1,0, der Beziehungspunkt ist die Mittelnormgleichung.

Berechnet man mit diesem gleichen Beziehungspunkt in analoger Weise die Lage der Einstellungen von Protanomalen unter *analogen* Versuchsbedingungen — d.h. also bei subjektiv gleich hellen Mischlichtern Rot und Grün — so kommt man in einen Bereich, der dem der Deuteranomalen-Gleichungen fast entspricht.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen haben folgendes gezeigt: Für Prot- und Deuteranomale liegen *die Einstellungen* für die Rayleigh-Gleichung *an etwa der gleichen Stelle zwischen den Mischungskomponenten, wenn man letztere jeweils helligkeitsgleich darbietet.* Dies besagt, daß bei der Protanomalie und der Deuteranomalie *dasselbe* Prinzip zugrunde liegt: *Die grüne Mischungskomponente ist blasser als beim Normalen.*

Einige Protanomale (McKeon und Wright) und einige Deuteranomale (Nelson) sind auf ihre spektrale Unterschiedsempfindlichkeit für Sättigungsdifferenzen hin untersucht worden: Eine Differentialdiagnose der beiden Störungen ist auf Grund der hierbei erhobenen Befunde nicht möglich (Abb. 4). Besonders zwischen 500 und 650 mμ ist das Ausmaß der wahrgenommenen Sättigung der Farben gegenüber der bei Normalen gefundenen stark herabgesetzt.

Die Erklärung liegt möglicherweise darin, daß bei Protanomalen die rote Spektralwertkurve in Form und Lage der grünen genähert ist, bei Deuteranomalen entsprechend die grüne Spektralwertkurve der roten (Kohlrausch). Je gleichartiger aber die Erregung der beiden mutmaßlichen Empfänger empfunden werden, desto geringer wird die Unterschiedsempfindlichkeit für Farbton- und Sättigungsdifferenzen sein. — Prot- und Deuteranomale kann man als Übergangsfälle zu den entsprechenden Dichromaten auffassen, die sich schließlich im wesentlichen nur noch durch ihre verschiedenartige spektrale Helligkeitsempfindung unterscheiden. Es ist deshalb nicht allzu erstaunlich, wenn auch die bei Prot- und Deuteranomalen erhobenen Befunde einander ähnlich sehen, wenn man sie bei analogen Versuchsbedingungen untersucht.

Zusammenfassend kann deshalb gesagt werden, daß sowohl der Protanomalie wie der Deuteranomalie ein erheblicher Verlust im Ausmaß der Sättigung der Farbenempfindung im Gelb-Grün eigen ist. Je

ungesättigter die gesehene Farbe, um so schlechter sind die Erkennungs- und Unterscheidungsmöglichkeiten, namentlich bei herabgesetzter Beleuchtung, kurzer Darbietungszeit und sonstigen erschwerenden Umständen der Beobachtung.

Am Anomaloskop mit konstanten Intensitäten der Mischlichter verhalten sich Protanomalie und Deuteranomalie so gegensätzlich, weil sich bei der Protanomalie zwei Dinge überlagern:

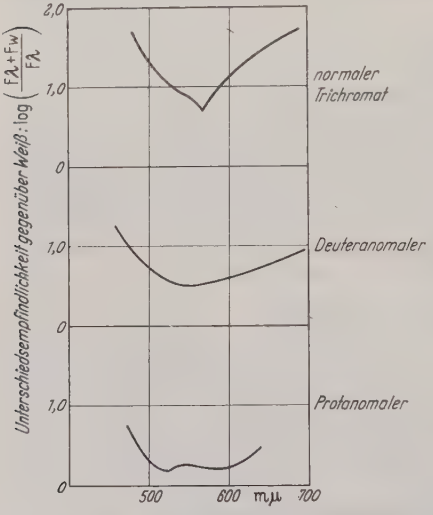


Abb. 4. Spektrale Unterschiedsempfindlichkeit für Sättigungsdifferenzen bei einem normalen Trichromaten, einem Deuter- und einem Protanomalen (aus W. D. Wright, Researches on normal and defective colour vision)

a) der Sättigungsverlust im Grün, der eine vermehrte Zumischung von Grün erfordern würde und

b) die veränderte Kurve der Helligkeitsverteilung mit Verkürzung des sichtbaren Spektrums im Rot, wodurch das rote Mischlicht für den Protanomalen wesentlich dunkler wird.

Der letztgenannte Faktor dominiert so sehr bei der Untersuchung am Anomaloskop, daß er die Einstellung des Protanomalen sozusagen in sein Gegenteil verkehrt.

So einprägsam der Unterschied zwischen Protanomalie und Deuteranomalie am Anomaloskop ist, so führt er doch leicht zu einer allzu einfachen Vorstellung vom Wesen dieser beiden Formen der anomalen Trichromasie: Protanomalie = „Rotschwäche" → deshalb Zumischung von mehr Rot am Anomaloskop; Deuteranomalie = „Grünschwäche" → deshalb Zumischung von mehr Grün am Anomaloskop. Diese Faustregel eignet sich nur für die erste Information eines ungeübten Untersuchers, simplifiziert aber die tatsächlichen Verhältnisse in unerlaubter Weise. Keinesfalls ist es angängig, wegen des — wie wir zeigen konnten doch sehr komplexen — unterschiedlichen Verhaltens am Anomaloskop, Prot- und Deuterostörung als Varianten des normalen Farbensinnes in „entgegengesetzten Richtungen" aufzufassen.

Zusammenfassung

Am Spektralfarben-Mischapparat nach Helmholtz-König wurde Prot- und Deuteranomalen die Rayleigh-Gleichung jeweils so angeboten, daß ihnen die Mischlichter gleich hell erschienen. Diese Versuchs-

bedingungen wurden mit Hilfe von entsprechenden Dichromaten unter der Voraussetzung geschaffen, daß Prot- und Deuterogestörte bezüglich ihrer Helligkeitsempfindung jeweils eine gemeinsame Gruppe bilden. Es zeigte sich, daß die Einstellung der Prot- und Deuteranomalen unter diesen analogen Versuchsbedingungen an etwa der gleichen Stelle zwischen den reinen Mischungskomponenten lagen. Es wird daraus gefolgert, daß für diese beiden häufigsten Farbensinnanomalien ein etwa gleich erheblicher Verlust im Ausmaß der Sättigungsempfindung für Farben im Gelbgrün eigen ist. Die unterschiedliche Einstellung am Anomaloskop kommt lediglich dadurch zustande, daß hier dem Protanomalen im Gegensatz zum Deuterogestörten die rote Mischungskomponente auf Grund seiner andersartigen Helligkeitsverteilung zu dunkel erscheint und deshalb mehr Rot, statt mehr Grün, zugemischt werden muß.

Für technische Mithilfe sind wir Fräulein Susanne Schleicher zu Dank verpflichtet.

Literatur

Grützner, P.: Beitrag zur Frage der Helligkeitseinstellung am Anomaloskop. Farbe **8**, 49 (1959).

Just, G.: Die mendelistischen Grundlagen der Erbbiologie des Menschen. In Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 1, S. 371. 1940. Darin S. 430 über multiple Allelie beim Menschen.

Kohlrausch, A.: Die spektrale Helligkeitsverteilung der Protanomalen. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/II, S. 1561. 1931. — Die Eichung der anomalen Trichromaten. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/II, S. 1560. 1931.

McKeon, M., and W. D. Wright: The characteristics of protanomalous vision. Proc. physiol. Soc. **52**, 464 (1940).

Nelson, J. H.: Anomalous trichromatism and its relations to normal trichromatism. Proc. physiol. Soc. **50**, 661 (1938).

Pitt, F. H. G.: The characteristics of dichromatic vision. With an appendix on anomalous trichromatic vision. Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser., No 200, London 1935.

Samojloff, A.: Untersuchung über die spektrale Helligkeitsverteilung beim Protanopen. Klin. Mbl. Augenheilk. **76**, 214 (1926).

Schmidt, J.: Angeborene Farbenfehlsichtigkeit. In M. Richter, Grundriß der Farbenlehre der Gegenwart, S. 78. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1940.

Wright, W. D.: Researches on normal and defective colour vision. London: Henry Kimpton 1946.

Professor Dr. W. Jaeger, Universitäts-Augenklinik, Heidelberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 72—77 (1961)

Aus der Klinik für Augenkrankheiten der Medizinischen Akademie in Łódź
(Leiter der Klinik: Prof. Dr. med. J. Sobanski)

Über die Behandlung des Begleitschielens (Astereoskopie) bei Jugendlichen und Erwachsenen

Von

J. Sobański, B. Domżał, T. Sułat und H. Żelawska

Bei der Behandlung des Begleitschielens (Astereoskopie) wird das Ziel erstrebt, das binoculare Sehen auszubilden, dessen Fehlen das grundsätzliche Symptom dieses Krankheitsprozesses darstellt. Das binoculare Sehen, das auf einer exakten Zusammenarbeit beider Augen bei der Wahrnehmung von Gesichtsempfindungen aus gemeinsamem Gesichtsfeld beruht, sichert erst die richtige Stellung der Augäpfel, da die Reflexe der Augenmuskeln, die dieses Sehen sicherstellen, die Abweichungen der Sehachsen beider Augen ausgleichen — von der Zeit ab, in der das binoculare Einzelsehen doppelt wird.

Das binoculare Sehen kann in frühem Kindesalter durch einen sogar kleinen Unterschied in der Funktion (achsiales Sehen, peripheres Sehen und Bildergröße der gesehenen Gegenstände) nicht zur Ausbildung gelangen oder auch nach gewisser Zeit erlöschen, wenn die Funktion beider Augen recht ungleich sein wird (J. Sobański, I. Swietliczko, W. Szosland und L. Zeydler 1957). Von dieser Zeit an wird das Auge mit der besseren Funktion führend, da nur dieses Auge arbeitet, während das Auge mit der schlechteren Funktion dasjenige mit der besseren in seinen Bewegungen nur begleitet, ohne bei der Wahrnehmung von Gesichtsempfindungen aus gemeinsamem Gesichtsfeld mitzuwirken, was schließlich zur bedeutenden Verminderung der Sehschärfe dieses Auges führt, das als Amblyopia ex anopsia bekannt ist.

Erst im Falle, wenn das binoculare Sehen fehlt, kann das Auge mit schlechterer Funktion — ohne ein Doppelsehen zu verursachen — konvergent abweichen infolge übermäßiger Spannung der Adductoren, wenn die Weitsichtigkeit des führenden Auges durch Akkommodation ausgeglichen wird, oder auch divergent ablenken infolge Verminderung der Muskelspannung der Adductoren, wenn die Kurzsichtigkeit des führenden Auges den Akkommodationsbedarf verkleinert.

Wenn das führende Auge normalsichtig ist mit mittelmäßigem Akkommodationsbedarf, dann weicht das begleitende Auge nicht ab, sondern seine Sehachse kreist um den mit dem führenden Auge fixierten Punkt, was ein Beweis dafür ist, daß diese scheinbar normale Stellung nur unwillkürlich ist, was daraus erhellt, daß bei übermäßiger Annäherung des beobachteten Gegenstandes an die Augen des Untersuchten

das begleitende Auge sich anomal ablenkt. Auf diese Weise entstehen unilaterale Abweichungen beim Begleitschielen.

Strabismus concomitans alternans, bei dem die Sehschärfe gleich ist, entsteht, wenn sich das binoculare Sehen im frühen Kindesalter nicht entwickelt infolge Aniseikonie oder auch wenn sich im Laufe der Entwicklung des Begleitschielens die vorher verschiedene Funktion beider Augen ausgleicht. Die Ausgleichung der Sehschärfe beider Augen im Laufe der Entstehung des Begleitschielens kann stattfinden infolge schnelleren Wachstums im ersten Lebensjahr des Augapfels mit vorher größerem Refraktionsfehler im Falle beiderseitiger Weitsichtigkeit oder auch infolge langsamerer Vergrößerung (in demselben Zeitabschnitt) des Augapfels mit vorher größerem Refraktionsfehler — im Falle beiderseitiger Kurzsichtigkeit.

Der Ausgleich der Sehschärfe beider Augen kann im Falle des Nichtausbildens des binocularen Sehens eintreten, sogar schon nach Entstehung der unilateralen Ablenkung, wenn die Ursache der einseitigen Sehschärfeverschlechterung geschwunden ist; z.B. wenn das infolge Geburtstrauma in einem Auge entstandene Hämatom erst nach längerer Zeit als üblich resorbiert wird (J. Sobański, M. Wilczyńska und H. Żelawska 1957).

Der Übergang des Strabismus concomitans unilateralis in den alternierenden kann dann beobachtet werden, wenn die Sehschärfe des begleitenden Auges derjenigen des führenden, das während der Behandlung der Amblyopia ex anopsia ständig verdeckt ist, gleich wird.

Zu den horizontalen Abweichungen beim Entstehen des Begleitschielens können vertikale hinzukommen, deren Ursache meistens auf organischen Veränderungen der Augenmuskeln oder gar der Orbitalwände beruht.

Das bei Jugendlichen und Erwachsenen auftretende Begleitschielen (Astereoskopie) unterscheidet sich von demjenigen bei Kleinkindern darin, daß nach einige Jahre dauerndem Krankheitsverlauf, meistens im 7. Lebensjahr, die übermäßige Spannung der Adductoren, die die konvergente Abweichung der Augen verursacht, in eine Kontraktur übergeht, während die Verminderung der Spannung dieser Muskeln, die divergente Ablenkungen verursacht, in Schlaffheit übergeht.

Das Alter von 7 Jahren stellt nur eine Orientationsgrenze dar, da der Übergang von funktionellen Veränderungen in organische etwas eher, aber auch viel später eintreten kann. Das Bestehen organischer Veränderungen der Adductoren wird festgestellt, wenn sich die Sehachsen beider Augen des Schielenden nach einigen Tagen konservativer Behandlung, die bei Kleinkindern die fehlerhafte Stellung der Augen erfolgreich beseitigt, nicht für einen Augenblick beim Blick in die Ferne parallel einstellen.

Wenn sich organische Veränderungen in den Augenmuskeln entwickelt haben, ist die Besserung der fehlerhaften Stellung der Augen beim Begleitschielen nur mit Hilfe des chirurgischen Eingriffes möglich.

Für die chirurgische Behandlung eignen sich vor allem Fälle von Strabismus alternans, bei denen die Funktion beider Augen gleich ist, da diese Fälle — nach Besserung der fehlerhaften Stellung der Augäpfel — prognostisch am besten liegen in dem Sinne, daß sich das binoculare Sehen sowie die entsprechenden, dieses Sehen sichernden Reflexe einstellen. Dagegen fordern Fälle von Strabismus concomitans unilateralis, in denen die Funktion des einen Auges mehr oder weniger schlechter ist, erst eine Ausgleichung der Funktion beider Augen durch Besserung der Funktion des schlechter sehenden Auges. Diejenigen Fälle von Begleitschielen, in denen die schlechtere Funktion des einen Auges durch unabwendbare organische Veränderungen oder gar durch Amblyopia ex anopsia verursacht ist und durch Schuld des Kranken nicht gebessert werden kann, können nicht vollkommen ausgeheilt werden, da sich das binoculare Sehen bei bestehendem Unterschied in der Funktion der Augen nicht ausbilden kann. In diesen Fällen ist der Erfolg des chirurgischen Eingriffes rein kosmetisch, wobei er, da doch nicht gesichert durch Reflexe der Augenmuskulatur, meistens nur vorübergehend ist. Fälle von Strabismus concomitans alternans infolge Aniseikonie können nicht völlig geheilt werden, wenn der Kranke keine die Funktion der beiden Augen ausgleichenden Gläser benutzen wird; falls er sie nach vollkommener Heilung ablegt, tritt Doppelsehen auf.

Da die Adductoren der Augen beim Begleitschielen eine dynamische Rolle und die Abductoren nur eine amortisierende spielen, sollte bei der chirurgischen Behandlung immer erst mit der Besserung der Spannung der organisch veränderten Adductoren begonnen werden.

Bei konvergenten Ablenkungen sind die Muskelansätze der Adductoren nach hinten zu verschieben nach Bedürfnis 6—9 mm, bei divergenten — um 6—10 mm zu kürzen, ebenfalls nach Bedürfnis. Falls eine so große Änderung der Augenmuskelspannung keine parallele Einstellung der Sehachsen beider Augen bei Blick in die Ferne, oder noch besser einen 5% größeren Erfolg, bewirkt, ist der Eingriff bei konvergenten Ablenkungen mit einem Verkürzen der Abductoren um 5 bis 10 mm, bei divergenten — mit einer Verschiebung der Muskelansätze nach hinten um 5—10 mm nach Bedürfnis zu ergänzen.

Sogar die allersorgfältigste Durchführung der Operation kann an sich keine normale Stellung der Augen bewirken, denn diese entsteht erst nach Entwicklung des binocularen Sehens, wenn die Augenmuskelreflexe, die dieses Sehen sichern, imstande sind, die winzigsten Abweichungen der Augenstellung zu beseitigen, die oft nicht einmal für den Untersuchenden erfaßbar sind.

In der Klinik für Augenkrankheiten der Medizinischen Akademie in Łódź wurden in den Jahren 1959—1961 in der obengenannten Weise 113 Fälle von Begleitschielen behandelt: bei 35 Männern und 78 Frauen. Das Alter der Behandelten betrug 5—52 Jahre. In 79 Fällen konnte der Operationseingriff bei Strabismus alternans, in 34 Fällen noch bei unilateralen Abweichungen durchgeführt werden.

Tabelle 1

	Männer	Frauen
Fälle	35	78

Unter 66 Fällen von Strabismus concomitans convergens alternans zeigten 5 eine unilaterale Einwärtsablenkung bis zur Zeit der Ausheilung der Amblyopia ex anopsia. In 44 Fällen wurde nur eine Verschiebung der Muskelansätze der Adductoren nach hinten durchgeführt, in 18 wurde dieser Eingriff durch gleichzeitige Verkürzung der Abductoren ergänzt, in 4 Fällen wurden die Abductoren erst nach einer gewissen

Tabelle 2

Fälle	Alter in Jahren								
	bis 5	5—10	10—15	15—20	20—25	25—30	30—35	35—40	52
113	3	18	29	31	16	4	8	3	1

Zeit gekürzt, als sich das Resultat der ersten Operation als ungenügend erwiesen hat. In allen Fällen (100%) kam es zu binocularem Einzelsehen, wobei anfänglich in 10 Fällen Doppelsehen bestand.

Unter 13 Fällen von Strabismus concomitans divergens alternans wurden in 10 die Adductoren gekürzt und in 3 Fällen gleichzeitig die Muskelansätze der Abductoren nach hinten verschoben. In 12 Fällen

Tabelle 3. *Strabismus alternans*

Fälle	Vorherige Amblyopie ex anopsie	Heilung	Vorübergehendes Doppelsehen	Nichtgeheiltes Doppelsehen	Binoculares Sehen fehlt
Convergens 66	5	66 (100%)	10	0	0
Divergens 13	0	12 (90,7%)	4	1	1

(90,7%) wurde vollkommene Heilung erzielt, davon war das binoculare Sehen anfänglich in 4 Fällen doppelt und wurde nachher in 3 Fällen zum Einzelsehen. Nur in einem Falle, in dem eine leicht konvergente Stellung der Augen erreicht wurde, besteht Doppelsehen, da die Kranke einen zusätzlichen Eingriff ablehnt. Unter 25 Fällen von Strabismus concomitans convergens unilateralis führte in 15 Fällen eine längere Behandlung der mehr oder weniger ausgedrückten Amblyopia ex anopsia zu einer Sehschärfe von 0,5 vor dem Eingriff. Nach der Operation

wurde die Eintropfung von Atropin in das vorhin führende Auge sowie das Tragen von den Refraktionsfehler ausgleichendem Glase vor dem vorhin begleitenden Auge empfohlen, was den Unterschied in der Sehschärfe beider Augen noch mehr verringerte und somit in allen Fällen zur Ausbildung des binocularen Einzelsehens wie auch der dieses Sehen sichernden Reflexe führte. In den übrigen 10 Fällen wurde infolge der Operation nur ein kosmetischer Erfolg verzeichnet, da sich das binoculare Sehen nicht ausbilden konnte wegen zu großen Unterschiedes in der Sehschärfe beider Augen auf Grund von organischen Veränderungen in 2 Fällen, infolge eines großen Refraktionsfehlers eines Auges in einem Fall und durch Ablehnung der Behandlung der Amblyopie des begleitenden Auges in 7 Fällen.

Unter 9 Fällen von Strabismus concomitans divergens unilateralis ergab eine langfristige Behandlung der Amblyopia ex anopsia in 7 Fällen eine Sehschärfe des betreffenden Auges vor der Operation bis zu 0,5—0,3. Nach dem Eingriff wurde ebenfalls das Eintropfen von Atropin in das vorhin führende Auge und das Benutzen eines den Refraktionsfehler ausgleichenden Glases nur vor dem vorhin begleitenden Auge verordnet und somit der Unterschied in der Sehschärfe beider Augen verringert. Als Resultat dieser Behandlung wurde die Ausbildung des binocularen Sehens und der entsprechenden Reflexe in 7 Fällen erreicht. In den verbleibenden 2 Fällen war der Erfolg nur kosmetischer Art, da das binoculare Sehen nicht entstehen konnte infolge zu großen Unterschiedes in der Sehschärfe beider Augen, verursacht durch eine hohe Kurzsichtigkeit in einem Falle und die Ablehnung der Behandlung der Amblyopie in einem Falle.

Tabelle 4. *Strabismus concomitans unilateralis*

Fälle	Gebesserte Amblyopie ex anopsie	Einseitige schlechtere Sehschärfe	Heilung	Nur kosmetischer Erfolg
Convergens 25	15	10	15	10
Divergens 9	7	2	7	2

Wenn aus den 34 Fällen von Strabismus concomitans unilateralis 7 Fälle, in denen die schlechtere Sehschärfe eines Auges nicht verbessert werden konnte, ausgeschlossen werden, dann wurde in den restlichen 27 Fällen, in denen die schlechtere Sehschärfe des begleitenden Auges ausreichend gebessert wurde, eine Heilung in allen Fällen (100%) erreicht.

Ein Vergleich der mittels konservativer Behandlung erreichten Resultate bei Kindern bis zu 7 Jahren, die 84,6% bei konvergenten Abweichungen und 38% bei divergenten betrugen (J. Sobański, J. Skwierczyńska, I. Swietliczko, M. Szosland, L. Zeydler und H. Żelawska

1959), legt den Schluß nahe, daß die divergenten Ablenkungen bei Kindern öfter operiert werden sollten, da dieses Verfahren die Behandlungszeit bedeutend abkürzt und die Erfolge verbessert. Dagegen sollte auf konservative Behandlung des Begleitschielens bei Kindern nicht verzichtet werden, wenn diese Behandlung prognostisch günstig erscheint, also bevor organische Veränderungen der Adductoren auftreten, da diese Methode nie Doppelsehen sowie übermäßige Erfolge ergibt, also Komplikationen vermeiden läßt, die bei chirurgischer Behandlung auftreten können.

Zusammenfassung

Die Verfasser führen die Behandlungserfolge von 113 Fällen des Begleitschielens bei 35 Männern und 78 Frauen im Alter von 5 bis 52 Jahren an. Unter 66 Fällen von Strabismus alternans convergens wurde eine Heilung bei 100% der Kranken erreicht, unter 13 Fällen von Strabismus alternans divergens bei 90,7%. Wenn aus 34 Fällen von Strabismus concomitans unilateralis 7 Fälle ausgeschlossen werden, in denen es nicht gelungen ist, die Sehschärfe des begleitenden Auges zu bessern, wodurch die Ausbildung des binocularen Sehens unmöglich war, dann wurde in den restlichen 27 Fällen, in denen die Sehschärfe des begleitenden Auges ausreichend gebessert wurde, ebenfalls eine Heilung erzielt.

Literatur

Sobański, J., J. Skwierczyńska, I. Swietliczko, M. Szosland, L. Zeydler u. H. Zelawska: Über Begleitschielen (Astreoskopie) und seine Behandlung. Ophthalmologica (Basel) **137**, 225 (1959).

— I. Swietliczko, W. Szosland u. L. Zeydler: Über die Entstehung des Begleitschielen und seiner klinischen Symptome. Klin. oczna **27**, 485 (1957).

— M. Wilczynska u. H. Zelawska: Über die paramakulare Fixation. Klin. oczna **27**, 491 (1957).

Professor Dr. J. Sobański, Łódź (Polen), ul. Narutowicza 119

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 78—85 (1961)

Aus der Augenabteilung der Staatlichen Universität, Iowa, USA

Zur Prognose des Retinoblastoms

Von

Frederick C. Blodi

Mit 4 Textabbildungen

Im letzten Jahrzehnt wurde die Behandlung des Retinoblastoms einer grundlegenden Wandlung unterzogen. Im Falle eines einseitigen Tumors ist die Enukleation des befallenen Auges noch immer angezeigt. Falls beide Augen ergriffen sind wird nur das stärker befallene Auge enukleiert, während das minder befallene Auge konservativ behandelt werden kann. Die Art der konservativen Behandlung hat sich nun bedeutend geändert, seit sich erwiesen hat, daß die moderne Chemotherapie im Retinoblastom ein außergewöhnlich erfolgreiches Anwendungsgebiet gefunden hat. Bis vor etwa zehn Jahren war die Strahlentherapie — sei es mit Röntgenstrahlen, sei es mit Radiumträgern — die einzige konservative Behandlungsmethode dieser bösartigen Netzhautgeschwulst gewesen. Seit den Beobachtungen von Reese u. Mitarb. ist die kombinierte Strahlen- und Chemotherapie in vielen Augenkliniken zur Standardmethode geworden.

Die Bevölkerung des Staates Iowa ist außergewöhnlich stabil und wir sind daher in der ungewöhnlichen Lage fast alle unsere Patienten für lange Zeit verfolgen zu können. Dies erlaubt uns, die Prognose und den Behandlungserfolg dieser Krankheit an unserer Klinik zu ermitteln. Solche Statistiken liegen bisher nur für Reeses Institut vor. In dieser Zusammenstellung habe ich alle Patienten mit Retinoblastom gesammelt, die mindestens zwei Jahre nach der Enucleation noch nachuntersucht werden konnten und von denen histologisches Material in unserem Laboratorium zur Verfügung stand. Die Beobachtungsgrenze von zwei Jahren hat sich beim Retinoblastom praktisch als genügend lang erwiesen.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt. Die erste umfaßt die Periode 1924—1952. Während dieser Zeit bestand kein strenger Plan für die Behandlung des zweiten Auges. Beidseitige Enucleation, Radiumträger oder massive Röntgenbestrahlung wurden angewandt.

Seit 1953 folgen wir den Angaben von Reese[2]. In einseitigen Fällen wird enukleiert. In beidseitigen Fällen wird das Auge mit dem ausgedehnteren Tumor enukleiert und die Geschwulst im zweiten Auge mit der kombinierten Strahlen- und Chemotherapie angegangen. Nur im Falle eines Versagens dieser Behandlung wurde zur beidseitigen Enucleation

geschritten. Als Chemotherapeuticum wurde ausschließlich Tri-Äthylen-Melamin verwandt. Ein Vergleich zwischen beiden Gruppen erwies sich als äußerst lehrreich.

Zahl der Patienten. Zwischen den Jahren 1924 und 1952 (künftighin Gruppe I genannt) wurden 23 Patienten mit Retinoblastom beobachtet, von denen 11 oder nicht ganz 50% beidseitige Fälle waren. In der 1953—1959-Gruppe (künftighin Gruppe II genannt) waren 21 Patienten mit Retinoblastom und 13 oder mehr als 60% von ihnen hatten einen beidseitigen Tumor.

Es ist auffallend, daß in Gruppe II, die nur sieben Jahre erfaßt, fast ebenso viele Kinder mit Retinoblastom gesehen wurden als in der Gruppe I, die sich über 29 Jahre erstreckt. Der Prozentsatz von beidseitigen Fällen ist in beiden Gruppen fast der gleiche, aber er ist viel höher als gewöhnlich angegeben wird (25—30%). Die Ursache dafür ist wohl darin zu sehen, daß beidseitige Fälle zur Behandlung gewöhnlich an die Universitätsklinik geschickt werden, während einseitige Fälle meistens vom praktizierenden Augenarzt enukleiert werden.

Familiäres Auftreten. Nur ein Kind (Fall 21 der Gruppe II) hatte eine positive Familiengeschichte. Die Mutter des Patienten hatte als Kind beide Augen wegen Retinoblastom verloren.

Fall 11 und 12 der Gruppe II sind identische Zwillinge. Beide Kinder hatten beide Augen ergriffen.

Tödlicher Ausgang. In Gruppe I starben fünf Kinder an Ausbreitung und Metastasierung der Netzhautgeschwulst. Nur eines dieser Kinder hatte ein einseitiges Retinoblastom. Die anderen vier Kinder mit beidseitigem Tumor hatten alle eine beidseitige Enucleation. Drei der Kinder mit tödlichem Ausgang erhielten Radium- oder Röntgenbestrahlung nach der Enucleation und bei einem dieser Kinder wurde außerdem eine Exenteration der Augenhöhle durchgeführt.

Nur ein Kind in Gruppe II starb an Tumor. Dieser Fall war etwas außergewöhnlich und soll hier kurz beschrieben werden:

Der 7jährige Bub M. L. (Path. Nr. 3872) konnte während einiger Jahre beobachtet werden. Ursprünglich hatte er ungewöhnliche gelbliche, teils hämorrhagische Veränderungen im Fundus. Später entwickelte sich eine Netzhautablösung. Eine Coatssche Erkrankung wurde diagnostiziert. Als endlich das Auge wegen Sekundärglaukoms entfernt wurde, war der Tumor bereits weit in den Sehnerven eingedrungen. Die neurochirurgische Entfernung des gesamten Sehnerven konnte den späteren Tod des Kindes nicht verhindern.

Schicksal des zweiten Auges. Insgesamt hatten 24 der 44 hier besprochenen Kinder eine beidseitige Netzhautgeschwulst. Nur vier dieser Kinder starben. Alle vier gehören der Gruppe I an und alle vier hatten eine beidseitige Enucleation.

a) Beidseitige Enucleation. In neun der elf beidseitigen Fälle in Gruppe I wurde die beidseitige Enucleation durchgeführt. In drei der

dreizehn beidseitigen Fällen der Gruppe II mußte auch eine beidseitige Enucleation vorgenommen werden. In dieser zweiten Gruppe war die Anzeigestellung zur Enucleation des zweiten Auges nur dann gegeben, wenn trotz intensiver medikamentöser Behandlung und Röntgenbestrahlung die Geschwulst zu wachsen schien.

Mit einer einzigen Ausnahme bestätigte die feingewebliche Untersuchung den klinischen Verdacht, daß der Netzhauttumor noch aktiv und lebensfähig war. In der einzigen Ausnahme (Fall 1 der Gruppe II) aber war ein Wachstum des Retinoblastoms durch eine seröse Netzhautablösung vorgetäuscht worden. Der pathologische Befund dieses Auges wird weiter unten beschrieben werden.

b) Sehvermögen des zweiten Auges. Die beiden übrigen beidseitigen Fälle der Gruppe I hatten ein endgültiges Sehvermögen von 6/30 und 6/6.

In Gruppe II hatten die übrigen beidseitigen Fälle die folgenden Endresultate im zweiten Auge: Ein Auge hat nur Lichtempfindung, ein Auge sieht Handbewegungen in 1 m, zwei Augen sehen 6/60, zwei Augen haben 6/12—6/30 und vier Augen haben ein Sehvermögen von 6/6—6/12.

Infiltration des Sehnerven. Es ist allgemein anerkannt, daß eine Tumorinfiltration des Sehnerven proximal der Durchtrennungsstelle ein prognostisch ungünstiges Zeichen darstellt. Unsere Statistik bestätigt diese Annahme. In sechs Augen konnte der Sehnerv nicht im gesunden Gewebe durchschnitten werden. Drei dieser Patienten starben an der Ausbreitung des Tumors. Fünf dieser Fälle gehören zur Gruppe I und nur einer zur Gruppe II (obiger Fall M. L. mit tödlichem Ausgang). Die geringe Zahl dieser Fälle in Gruppe II zeigt, daß mit früherer Diagnosestellung und mit sorgfältiger Operationstechnik in den meisten Fällen der Sehnerv im gesunden Gewebe durchschnitten werden kann.

Die Behandlung dieser Fälle ist umstritten. Bei drei unserer Patienten wurde der Rest des Sehnerven vom Neurochirurgen auf dem transfrontalen Weg entfernt. Zwei dieser Kinder leben und haben gutes Sehvermögen am zweiten Auge. Das dritte Kind ist der oben beschriebene Fall M. L. Diese guten Resultate haben uns bewogen diese neurochirurgische Entfernung des gesamten Sehnerven als Behandlungsmethode der Wahl anzusehen, wenn nach der Enucleation die histologische Untersuchung des Sehnervenstumpfes eine Tumorinfiltration bis zur Durchtrennungstelle zeigt. Es bestehen wohl theoretische Einwände, da, falls mehr als 12 mm des Sehnerven von Tumor ergriffen sind, Tumorzellen mit den Zentralgefäßen in den subduralen Raum eindringen und daher das Gehirn erreichen können. Die praktischen Resultate widersprechen aber diesen Überlegungen.

Die Infiltration der Uvea im allgemeinen und der Aderhaut im besonderen hatte nicht dieselbe prognostische Bedeutung wie die Tumor-

infiltration des Sehnerven. Wir fanden sie in zehn der enukleierten Augen und nur vier dieser Kinder starben mit Metastasen.

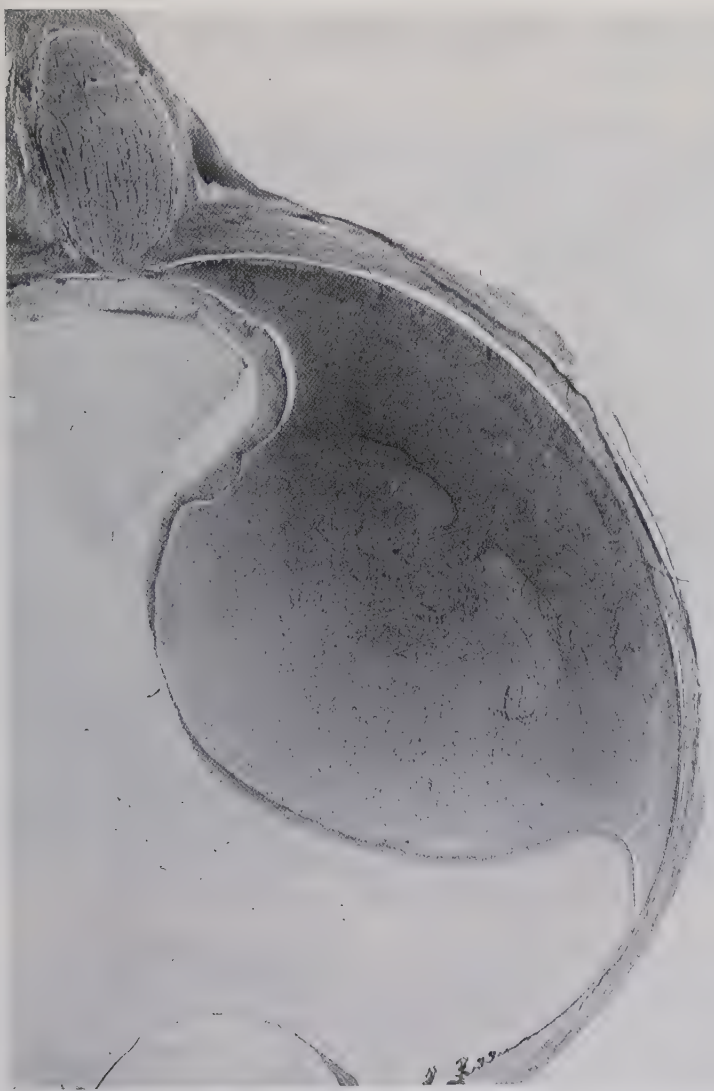


Abb. 1. Umschriebene, hohe Netzhautabhebung, einen wachsenden Tumor vortäuschend

Alter. Das Durchschnittsalter dieser Kinder zur Zeit der Enucleation war fast zwei Jahre. Kein Altersunterschied besteht zwischen Gruppe I und Gruppe II, einseitigen und beidseitigen Fällen, überlebenden und verstorbenen Kindern.

Der jüngste Patient war zwei Wochen alt. Ein Auge war mit Tumor erfüllt und sekundäre Entzündungserscheinungen komplizierten das klinische Bild. Dieser Fall ist ein überzeugender Beweis für die Annahme, daß das Retinoblastom eine angeborene Geschwulst ist. Das älteste Kind war zur Zeit der Enucleation sieben Jahre alt. Es ist der oben beschriebene Fall M. L.

Abb. 2. Große Netzhautcyste mit Aderhaut-Netzhautnarbe

Histologische Befunde. Wie oben erwähnt wurde ein Auge enukleiert, in welchem nach kombinierter Chemo- und Röntgentherapie die klinische Diagnose eines wachsenden Retinoblastoms durch eine seröse Netzhautabhebung vorgetäuscht wurde. Dieses Auge gab uns die einmalige Gelegenheit die erfolgreiche Wirkung dieser Behandlung histologisch zu untersuchen. Die meisten Enucleationen behandelter Augen werden ja nur dann ausgeführt, wenn die Netzhautgeschwulst weiterwächst und das Leben des Kindes bedroht ist. Das histologische Bild von Augen, die mit anderen konservativen Methoden behandelt wurden, ist schon beschrieben worden. Intensive Röntgenbestrahlung führt zu Narben-

bildung in der Netzhaut mit Zellschrumpfung und Verkalkung[1]. Radiumträger verursachen umgrenzten Zellschaden mit Entartung der Zellkerne, Verödung von Blutgefäßen, Narbenbildung und Ödem in der Netzhaut. Wenn Röntgenstrahlen und Radiumträger zusammen angewandt werden, wird das histologische Bild kompliziert und besteht gewöhnlich aus einer Kombination der oben beschriebenen Veränderungen[4].

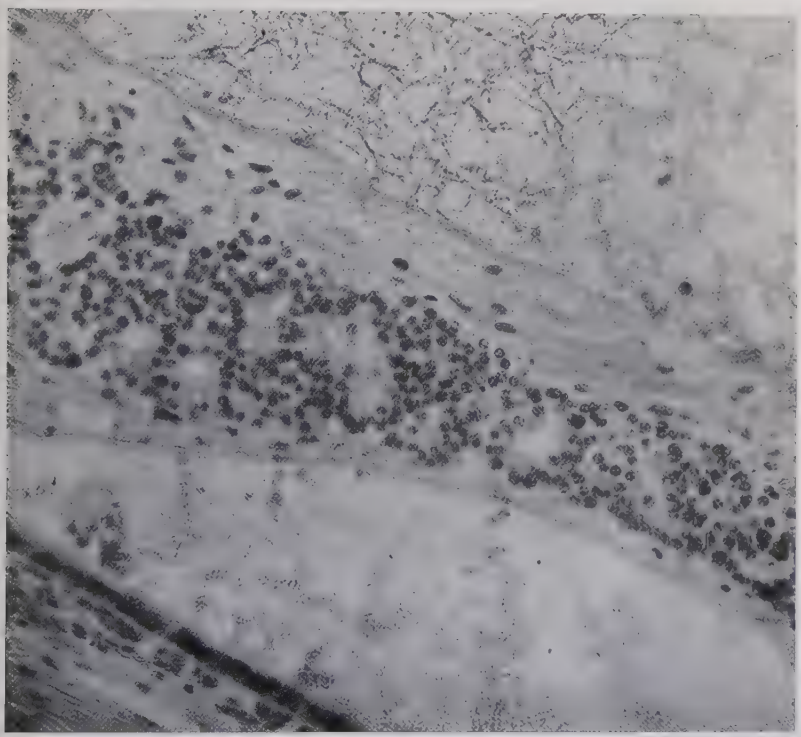


Abb. 3. Netzhautnarbe mit Verdünnung der Netzhaut und Aufhebung ihrer normalen Schichtung

Unser Auge stammt vom Fall 1 der Gruppe II. Das erste Auge war schon am 19. September 1952, als das Mädchen ein Jahr alt war, entfernt worden. Das zweite Auge wurde mit 6800 r (3400 von nasal und 3400 von temporal) bestrahlt und 1,5 mg TEM wurde viermal gegeben. Da die Augenhintergrunduntersuchung eine ausbreitende Netzhautablösung zeigte, wurde am 19. Jänner 1954 das zweite Auge auch entfernt. Das Kind ist heute gesund und besucht mit großem Erfolg die Blindenschule.

Der histologische Befund des ersten Auges (Path. Nr. 2344) ergab ein typisches Retinoblastom. Die histologische Untersuchung des zweiten

Auges (Path. Nr. 2543) zeigte vor allem eine wohlumschriebene, hohe Netzhautabhebung im unteren Segment (Abb. 1). Die Stäbchen und Zapfen sind in diesem Abschnitt verschwunden. Die übrige Netzhaut zeigt ausgeprägte cystoide Degeneration, die manchmal zur Bildung großer, länglicher Hohlräume führt. Diese Hohlräume sind mit einem eosinophilem Material erfüllt, das stellenweise äußerst dicht ist. Verbunden

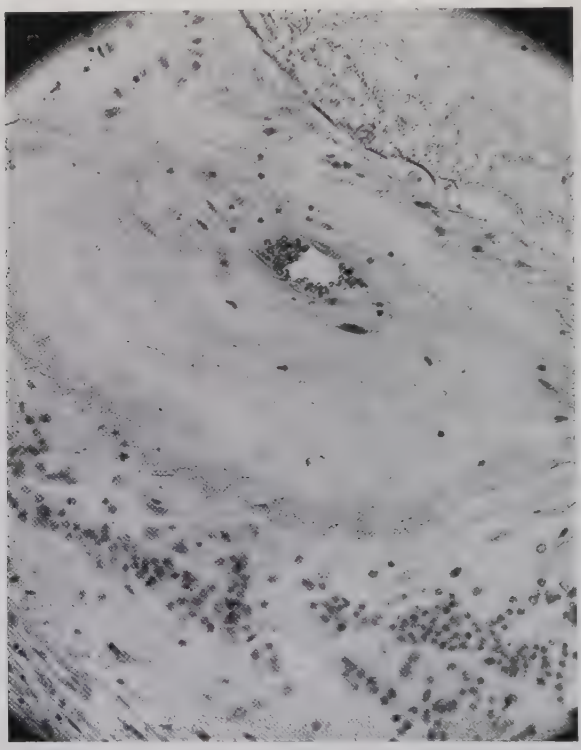


Abb. 4. Periarterielle Netzhautnekrose in der Nervenfaserschicht

mit dieser cystoiden Entartung sind viele Aderhaut-Netzhautnarben, in denen das Pigmentepithel verschwunden ist (Abb. 2). Die Netzhaut zeigt an vielen Stellen eine beträchtliche Verdünnung mit Aufhebung der normalen Schichtung, Überwucherung der Glia, Pyknose der äußeren Körnerschichte und Verschwinden der Stäbchen und Zapfen (Abb. 3). Besonders bemerkenswert sind umschriebene Areale von Nekrose und Atrophie in den innersten Netzhautschichten. Diese Areale haben häufig eine Netzhautarteriole als Mittelpunkte (Abb. 4). Tumorzellen sind nicht zu sehen. Kleine Blutungen liegen auf, in und unter der Netzhaut. Entzündungserscheinungen sind im ganzen Auge abwesend. Die Linse ist normal und zeigt keine kataraktösen Veränderungen.

Zusammenfassung

1. Dieser Bericht umfaßt 44 Retinoblastomafälle, von denen 24 beidseitig sind. Alle Fälle wurden mehr als zwei Jahre beobachtet.

2. Sechs dieser Kinder starben und vier von diesen hatten einen beidseitigen Tumor.

3. Das Schicksal der zweiten Augen besserte sich schlagartig in 1953 mit der Einführung der kombinierten Chemo- und Röntgentherapie. Vor diesem Zeitpunkt endeten neun von elf solchen Fällen mit einer beidseitigen Enucleation, während nach 1953 nur drei von dreizehn Kindern dieses traurige Schicksal hatten.

4. Falls die histologische Untersuchung des Sehnervenstumpfes zeigt, daß in Tumorgewebe durchtrennt wurde, empfehlen wir die neurochirurgische Entfernung des gesamten Sehnerven.

5. Die histologische Untersuchung eines Auges, das erfolgreich mit der kombinierten Chemo- und Röntgentherapie behandelt wurde, zeigte nicht nur Netzhautnarben, Blutungen und eine Netzhautablösung, sondern auch eine charakteristische, periarterielle Netzhautnekrose. Diese ist wohl das Resultat des cytotoxischen Medikaments TEM, welches auf dem Blutwege ins Auge gelangt und dort diese periarteriellen Netzhautherde verursacht. Ähnliche Wirkungen wurden mit solchen cytotoxischen und radiomimetischen Präparaten auch in anderen Organen beobachtet.

Literatur

[1] Hermann, P., F. Hervouet et J. Lenoir: Cancer de la rétine et irradiations. Arch. Ophtal. (Paris) **20**, 706 (1960).

[2] Reese, A. B., G. A. Hyman, N. du V. Tapley and A. W. Forrest: The treatment of retinoblastoma by X-ray and triethylene melamine. Arch. Ophthal. (Chicago) **60**, 897 (1958).

[3] Stallard, H. B.: Pathological study of retinoblastoma treated by radon seeds and radium disks. Arch. Ophthal. (Chicago) **51**, 573 (1954).

[4] Tamler, E., F. C. Winter and P. Toch: Radiation effect on intraocular tissue in radon seed treatment of retinoblastoma. Arch. Ophthal. (Chicago) **58**, 647 (1957).

Dr. F. C. Blodi,
Augenabteilung der Staatlichen Universität, Iowa City, Iowa (USA)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 86—94 (1961)

Aus der II. Universitäts-Hautklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Wiedmann)
und der I. Universitäts-Augenklinik, Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Kritische Bemerkungen zur Gewebskultur menschlicher Hornhaut

Von

J. Söltz-Szöts und U. R. Nemetz

Mit 11 Textabbildungen

In dem Bestreben, die Hornhautübertragung nicht nur vom technischen Standpunkt, sondern auch in biologischer Hinsicht zu einer möglichst erfolgreichen und risikolosen Operation zu gestalten, wurde unter anderem auch das Verhalten der Hornhaut in der Gewebskultur untersucht. Man versprach sich von diesem Studium das Herausfinden weiterer Momente, die zu einer Verbesserung der Prognose der Hornhautübertragung führen würden. Darüber hinaus aber liegt der Wert der Gewebskultur der Hornhaut vor allem im Studium verschiedener Virusarten, deren Verbreitung außerhalb des Körpers und deren Eigenschaften an Hand der Zellreaktionen und der Zellmorphologie näher untersucht werden konnten. Besonders das Trachomvirus, sowie die Erreger der Einschlußblenorrhoe sind streng epithelial lokalisiert, greifen die üblichen Laboratiumstiere nicht an, gedeihen aber gut in der Kultur auf menschlichem, epithelialem Gewebe der Bindehaut und Hornhaut. So verwendete Thygeson für die Züchtung Hornhautgewebe, das von einer Keratoplastik gewonnen wurde, und konnte Zellwachstum auch bei über Nacht bei +6 bis +8° C aufbewahrter Hornhaut feststellen. Stocker u. Mitarb. entwickelten eine eigene Technik der Gewebszüchtung, die es ihnen ermöglicht, unabhängig voneinander Hornhautepithel, Stroma und Endothelgewebe getrennt zu verarbeiten. Von frischen Kaninchenhornhäuten waren nach 2 bis 3 Tagen Epithel und Endothelkulturen nachweisbar, nach 3—5 Tagen Stromakulturen mit Fibroblasten.

Zur Klärung der Frage, welche Methoden der Kältekonservierung der Hornhaut für die Keratoplastik am aussichtsreichsten sind, haben McPherson u. Mitarb. das Verhalten entsprechend vorbehandelter Kaninchenhornhaut in der Gewebskultur untersucht. Beim frischen Material wachsen Epithelzellen und Fibroblasten innerhalb 48 Std, bei Glycerinvorbehandlung zeigt die vorher gefrorene oder ungefrorene Hornhaut nur anfangs ein leicht verzögertes Wachstum, während die gefrorene Hornhaut ohne Glycerinvorbehandlung in der Kultur in 28% kein Zellwachstum und in den übrigen Fällen Wachstumsverzögerung

und pathologische Zellveränderungen aufweist. Das vor dem Einfrieren der Hornhaut verwendete Glycerin soll einerseits eine Dehydratation und andererseits eine Pufferung bewirken, so daß die Zellen bei der Eiskristallbildung vor der sich erhöhenden Salzkonzentration geschützt werden. Draheim u. Mitarb. konnten ebenfalls an Kaninchenhornhaut zeigen, daß unter diesen Umständen selbst nach sechsmonatiger Einfrierung in der Gewebskultur Epithelzellen und Fibroblasten noch wachsen können. Über ähnliche Befunde berichten auch Cockerham u. Mitarb. Von der menschlichen Hornhaut soll nach Fowle und Ormsby bald nach dem Tode entnommenes Gewebe von Säuglingen und Kleinkindern in der Kultur am besten wachsen.

Filatow und seine Schüler haben vor allem die Wechselwirkung zwischen frischem und konserviertem Hornhautgewebe bei Züchtung in der Gewebskultur untersucht und festgestellt, daß eine Hornhaut, die länger als 10 Tage konserviert wurde, oder bei trockener Hitze von 100°C abgetötet wurde, einen deutlich stimulierenden Einfluß auf das Wachstum der frischen Hornhaut hervorruft.

Die bisherigen Ergebnisse der Gewebskultur, die zum Großteil an tierischer Hornhaut gewonnen wurden, lassen sich nicht ohne weiteres auf die Keratoplastik übertragen. Abgesehen davon, daß im lebenden Organismus zahlreiche Gefäß- und Nervenreflexe hinzukommen, ist z. B. bekannt, daß selbst in isolierten Zellgranula nach Buschke die funktionelle Integrität der Atmungsenzyme noch normal sein kann. Ebensowenig wie man die Hornhautatmung als Kriterium für die Verwendbarkeit des Materials zur Keratoplastik heranziehen kann, ist auch das Verhalten der Hornhaut in der Gewebskultur wohl als Beweis für ihre Lebensfähigkeit, jedoch nicht für die Verwendbarkeit des Materials für eine Hornhautübertragung anzusehen. Vielmehr scheinen Versuche der letzten Jahre von Payrau u. Mitarb. mit lyophilisiertem und somit getötetem Gewebe zu zeigen, daß zumindest für die lamellierte Hornhautübertragung klare Einheilung des Lappens möglich ist. Noch überraschender ist die Mitteilung, daß mit lyophilisierter Hundehornhaut lamellierte Heterotransplantationen erfolgreich beim Menschen durchgeführt wurden.

Es schien uns daher interessant, das Verhalten der Hornhaut verschiedener Gattungen in der Gewebskultur zu untersuchen und wir haben — nach vorherigen Untersuchungen, die ausschließlich mit menschlicher Leichenhornhaut durchgeführt wurden — auch das Verhalten menschlicher und tierischer Hornhaut unter gleichen Bedingungen in der Gewebskultur untersucht.

An dieser Stelle möchten wir besonders dem Vorstand des Pathologisch-anatomischen Instisutes Wien, Herrn Prof. Dr. H. Chiari, danken, der unsere Untersuchungen ermöglicht hat.

Methodik

Hornhaut. Menschliche Hornhäute wurden 4—48 Std nach dem Tode mit dem Trepan entnommen und in einer Phosphat-Pufferlösung (p_H 7) mit Penicillin- und Streptomycin-Zusätzen mehrmals gereinigt. Im Anschluß daran wurden die menschlichen Hornhäute, sowie in späteren Versuchen Hornhäute von frisch getöteten, erwachsenen Mäusen, auf folgende Weise aufbereitet:

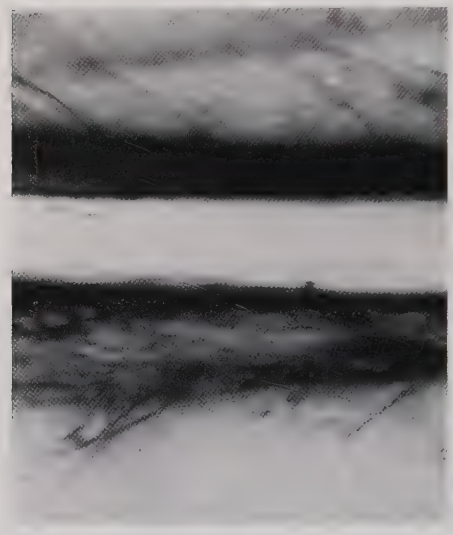


Abb. 1. Hornhautteilchen einer 61jährigen Frau; 22 Std nach dem Tode entnommen. Die Schnittflächen liegen zueinandergekehrt. Nach 12 Tagen Kultur kein Wachstum erkennbar

Aus den Hornhäuten wurden 1—1,5 mm im Durchmesser messende Fragmente geschnitten und diese Explantate im Gewebekulturröhrchen (15 × 1 cm) in einem Tropfen Hühnerplasma und Nabelschnurextrakt bei Zimmertemperatur eingebettet. Nach 2 Std war der Plasma-Nabelschnurextrakttropfen coaguliert und so das Hornhautfragment fixiert. Danach wurde pro Röhrchen 1 ml Nährmedium zugesetzt.

Das *Nährmedium* bestand aus 40% Carcinom-Ascites, 40% Hanks gepufferter Salzlösung und 20% Nabelschnurextrakt.

Das Medium enthielt weiters Penicillin- und Streptomycin-

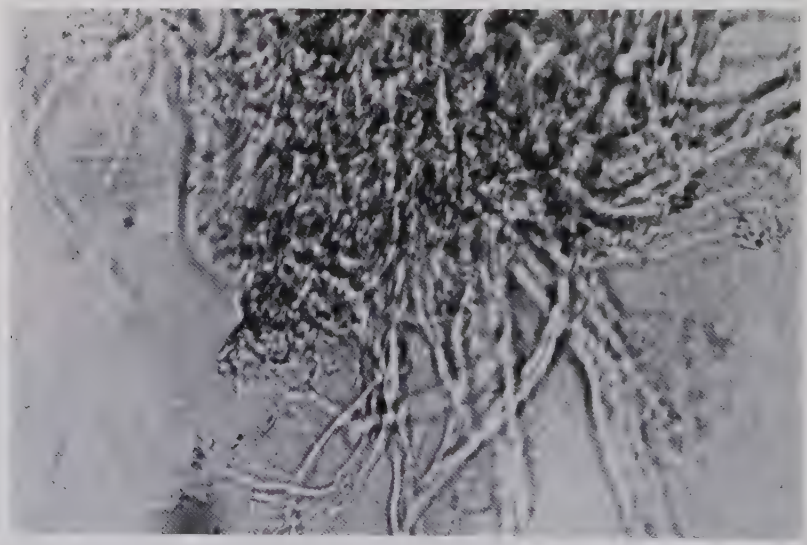


Abb. 2. Hornhautfragment eines 56jährigen Mannes; 8 Std nach dem Tode entnommen. Nach 4 Tagen Auswachsen von Stromafasern

zusätze in einer Endkonzentration von 200 E/ml. Die Nachbebrütung der Kulturröhrchen erfolgte bei + 37° C. Die Röhrchen wurden täglich kontrolliert und das Nährmedium im Abstand von 5 Tagen gewechselt.

Nabelschnurextrakt. Menschliche Nabelschnüre werden gereinigt, grob zerkleinert und nachdem pro Nabelschnur 50 ml Phosphatpuffer zugesetzt wurde, mit einem Ultra Turrax homogenisiert. Das Homogenisat bleibt 8 Std bei 37° C stehen und wird nach vorherigem Reinigungszentrifugieren (durch 30 min bei 2000 U/min) 1 Std bei 12000 U/min, ultrazentrifugiert. Der so gewonnene Überstand stellt den für die Züchtung verwendeten Nabelschnurextrakt dar.

Ascites. Der Ascites wurde von einer Patientin mit einer Carcinosis peritonei mittels Punktion gewonnen und durch Ultrazentrifugieren (1 Std bei 12000 U/min) gereinigt.

Ergebnisse

1. Zellwachstum wurde nur erreicht, wenn die Hornhäute weniger als 12 Std nach dem Tode entnommen worden waren. Aus Hornhäuten der länger als 12 Std Verstorbenen konnte kein Wachstum erzielt werden (Abb. 1).

2. Zellaussprossungen begannen frühestens nach 24 Std, spätestens nach 5 Tagen, im Durchschnitt zwischen 48 und 72 Std.

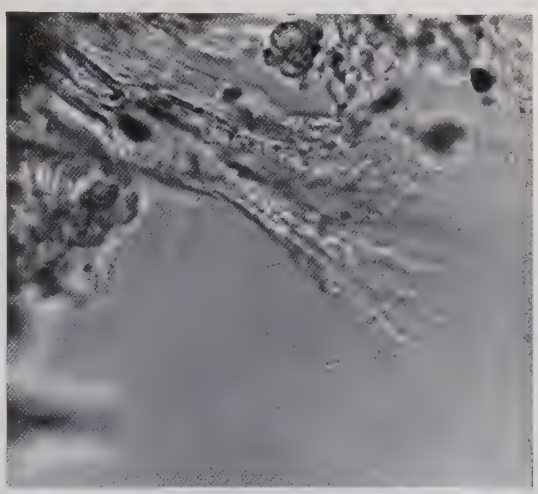


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Hornhautfragment eines 65jährigen Mannes; 6 Std nach dem Tode entnommen. Nach 72 Std Aussprossen von Bindegewebszellen (16 × 1,25)

Abb. 4. Hornhautfragment (am oberen Rand des Bildes) eines 68jährigen Mannes; 8 Std nach dem Tode entnommen. Nach 72 Std Kultur; einzelne Bindegewebszellen (16 × 1,25)

3. Das Wachstum setzte ein, indem a) Stromafasern (Abb. 2), b) Bindegewebszellen (Abb. 3 und 4), c) Epithelzellen (Abb. 5) aus-

wuchsen. 24 Std nach dem ersten Zellwachstum kommt es zur Ausbildung eines schütteren Zellrasen, der das Explantat randsaumartig umgibt (Abb. 5). In den folgenden 4—7 Tagen wird der Zellrasen dichter und breitet sich peripher aus. Dabei läßt sich ein Überwiegen von Epithelzellen oder bindegewebigen Elementen erkennen (Abb. 7). Nach 14 Tagen erreicht der Zellrasen seine maximale Dichte, das periphere Wachstum verlangsamt sich und kommt nach etwa 4 Wochen zum Stillstand (Abb. 8).

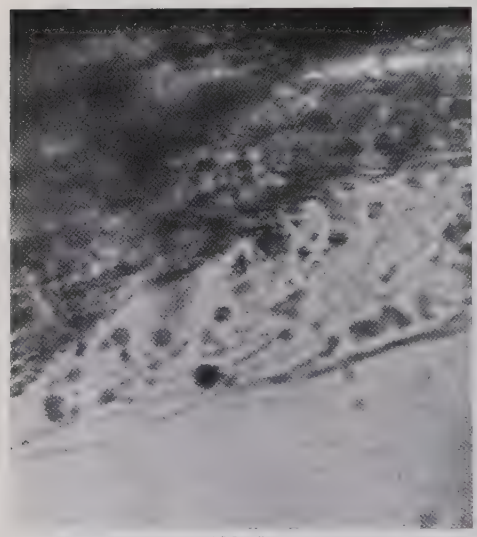


Abb. 5

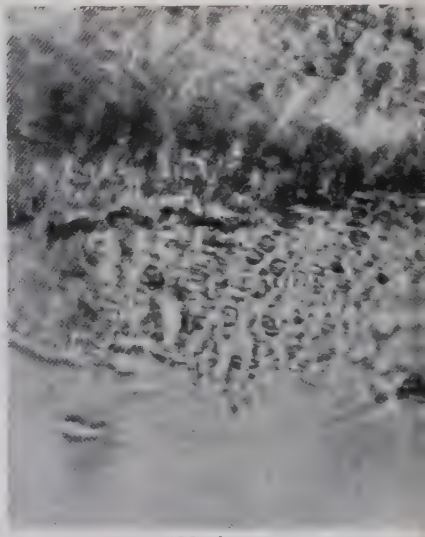


Abb. 6

Abb. 5. Hornhautfragment einer 59jährigen Frau; 6 Std nach dem Tode entnommen. Nach 48 Std Ausbildung eines dünnen epithelialen Randsaumes

Abb. 6. Die gleiche Kultur wie bei Abb. 5 nach 6 Tagen; deutliche Verdichtung des Zellrasens

4. Wechselseitige Einflüsse gegenüberliegender Kulturen wurden untersucht:

Deutliche Unterschiede bestanden zwischen ausschließlich vom Menschen stammenden Kulturen und gemischten Kulturen in denen sich Hornhautstückchen von Menschen und Mäusen befanden.

Bei der flächenhaften Vereinigung menschlicher Hornhautkulturen kommt das Wachstum zum Stillstand, so daß niemals eine Überlagerung entsteht (Abb. 9 und 10). Dabei war ohne Bedeutung, ob die Hornhautfragmente von einem oder verschiedenen Individuen stammten. Dieses Phänomen, welches als Kontaktinhibition bezeichnet wird, wurde bereits bei Fibroblastenkulturen beobachtet und beschrieben (Abercrombie u. Mitarb.).

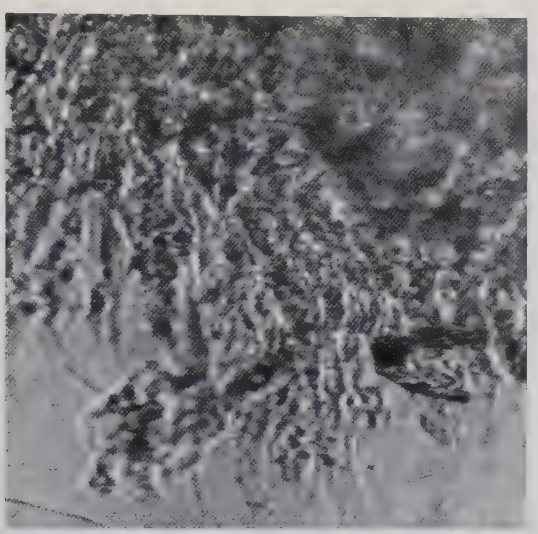


Abb. 7

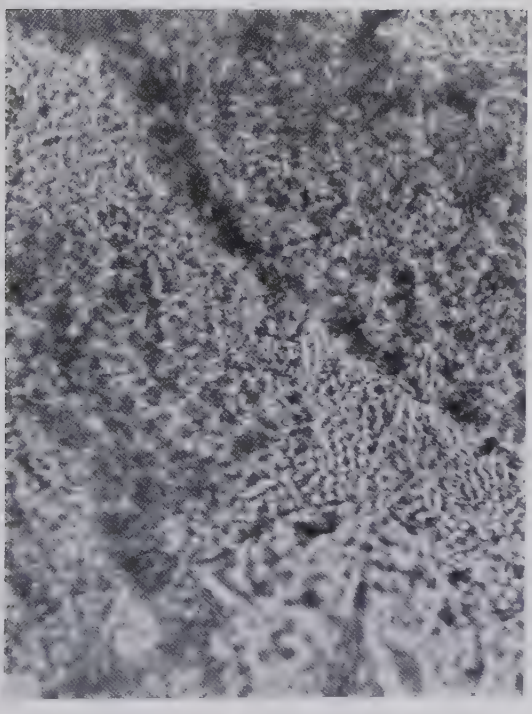


Abb. 8

Abb. 7. Hornhautfragment eines 73jährigen Mannes; 10 Std nach dem Tode entnommen. 7 Tage alte Kultur; dichter Zellrasen mit Überwiegen der bindegewebigen Elemente

Abb. 8. Hornhautfragmente eines 24jährigen Mannes; 6 Std nach dem Tode entnommen. 3 Wochen alte Kultur. Das ursprüngliche Explantat (dunkle Grenzlinie) wird von einem breiten zelligen Randsaum umgeben

Bei der Berührung menschlicher mit Mäusehornhautkulturen kommt es wohl in den meisten Fällen zu einem Stillstand des Wachstums der

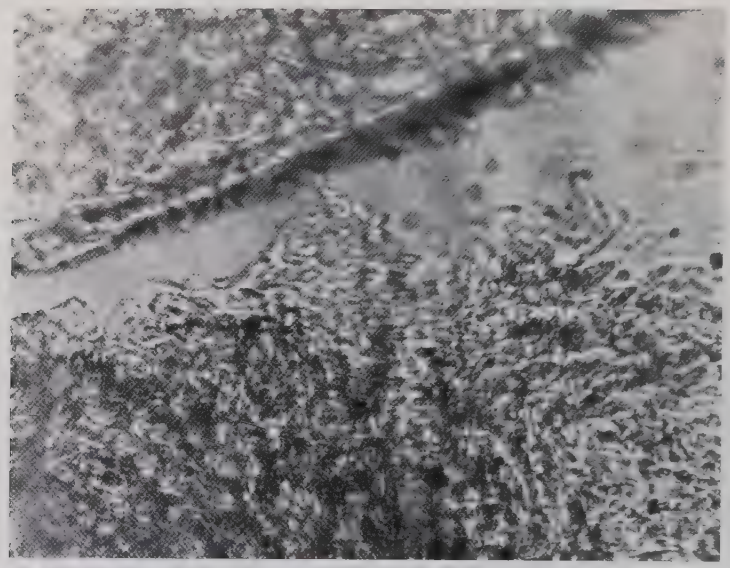


Abb. 9

Abb. 10

Abb. 9. Hornhautfragmente einer 68jährigen Frau; 6 Std nach dem Tode entnommen. Aufeinanderwachsen zweier 7 Tage alter gegenüberliegender Kulturen

Abb. 10. Die gleiche Kultur wie Abb. 9; flächenhafte Vereinigung nach 12 Tagen. Keine Überschichtung erkennbar

menschlichen Kultur, die Mäusekultur wächst jedoch noch durch einige Tage weiter, wodurch eine deutlich erkennbare Überschichtung entsteht (Abb. 11).

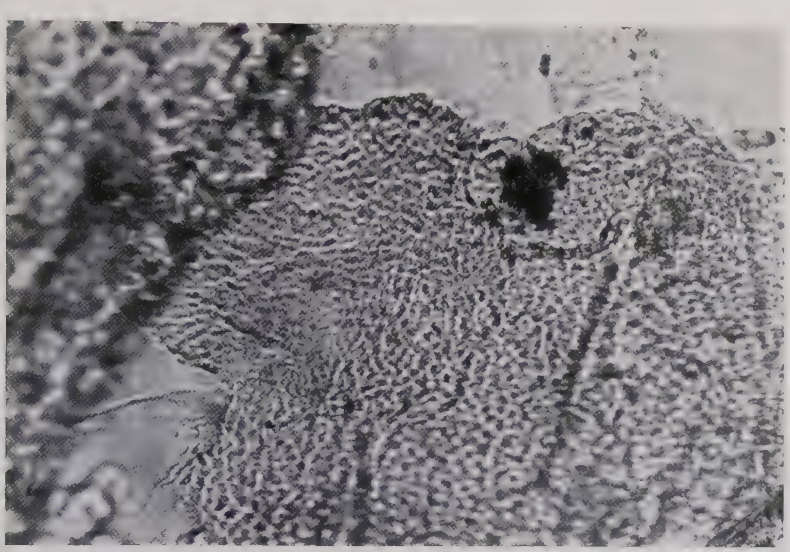


Abb. 11. Hornhautfragmente eines 65jährigen Mannes; 6 Std nach dem Tode entnommen (links im Bild) und einer frisch getöteten Maus (rechts im Bild). 10 Tage alte Kultur, eine Überschichtung an der Berührungsstelle deutlich erkennbar

Zusammenfassung

Aus den eigenen Untersuchungen über das Wachstum menschlicher Hornhaut in der Gewebskultur geht hervor, daß nur bei Entnahme der Hornhaut bis zu 12 Std nach dem Tode Zellwachstum nachweisbar war, und daß die Zellaussprossung in der Kultur frühestens nach 24 Std und spätestens nach 5 Tagen einsetzt.

Weiters konnte bei flächenhafter Vereinigung menschlicher Hornhautkulturen nachgewiesen werden, daß das Zellwachstum zum Stillstand kommt, während bei Versuchen mit Mäusehornhaut eine deutliche Überschichtung der menschlichen Kultur durch Zellrasen aus der Mäusehornhaut stattgefunden hat.

Literatur

Abercrombie, M., J. E. M. Heaysman and H. M. Karthauser: Social behaviour of cells in tissue culture. Exp. Cell Res. **13**, 276 (1957).

Busche, W.: Studies on experimental corneal storage. Amer. J. Ophthal. **34**, 153 (1951).

Cockeram, Anne M., P. K. Basu and Hugh L. Ormsby: Viability of corneal epithelium and fibroblasts after long-term storage. Amer. J. Ophthal., Ser. III **43**, 380—384 (1957).

Draheim, Jerry, Samuel D. McPherson jr., Virginia J. Evans, Wilton R. Earle and Vernon P. Perry: Further studies on the viablity of frozen corneas as determined in tissue culture. Amer. J. Ophthal. **44**, Part 2, 182—189 (1957).

Filatow, W. P.: Optische Keratoplastik und Gewebstherapie. Berlin: VEB Volk u. Gesundheit 1954.

Fowle, Ann M. C., and Hugh L. Ormsby: Growth of cornea in tissue culture. Amer. J. Ophthal. **39**, No 2, Part II (1955).

McPherson jr., Samuel D., Jerry W. Draheim, Virginia J. Evans, Wilton R. Earle and Vernon P. Perry: The viability of fresh and frozen corneas as determined in tissue culture. Amer. J. Ophthal., Ser III **41**, 513—519 (1956).

Payrau, P., L. Bonel et M. Guyard: Kératoplasties homogènes et hétérogènes pratiquèes avec des greffous conservés par une méthode de lyophilisation. Ann. Oculist. (Paris) **191**, 636—669 (1958).

Stocker, F. W., A. Eiring, R. Georgiade and N. Georgiade: A tissue culture technique for growing corneal epithelial, stromal and endothelial tissues separately. Amer. J. Ophthal. **46**, 294—298 (1958).

Thygeson, Ph.: Cultivation in vitro of human conjunctival and corneal epithelium. Amer. J. Ophthal. **22**, 649—655 (1939).

Dr. J. Söltz-Szöts, II. Universitäts-Hautklinik, Wien IX (Österreich)
Allgemeines Krankenhaus

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 95—101 (1961)

Aus dem Hygiene-Institut (Suppl. Leiter: Doz. Dr. H. Moritsch)
und der II. Augen-Klinik (Vorstand: Prof. Dr. J. Böck) der Universität Wien

Erstmaliger Nachweis von Adenovirus Typ 8 bei Keratoconjunctivitis epidemica in Österreich

Von

Ch. Kunz, G. Zehetbauer und P. Kraus

Mit 2 Textabbildungen

Das klinische Bild dieser Erkrankung ist seit den Tagen ihrer ersten Beschreibung durch E. Fuchs und K. Stellwag im Jahre 1889 scharf umrissen. Viele Untersucher aus den verschiedensten Teilen der Erde haben dann diese Erkrankung, die oft im Rahmen von zumeist ausgedehnten Epidemien aufgetreten war, beschrieben.

Bei den von uns in den Wintermonaten 1957—1958 beobachteten 23 Patienten begann die Erkrankung in typischer Weise mit einem Schwellungskatarrh der Bindehaut, vorwiegend der unteren Übergangsfalte, sowie der Plica semilunaris, Lichtscheu und Tränenfluß. Bei 16 Patienten war die präauriculäre Drüse vergrößert und druckschmerzhaft. Blutungen unter die Bindehaut oder das Auftreten von Pseudomembranen konnten wir bei diesen Kranken nicht beobachten. Siebenmal erkrankten beide Augen gleichzeitig, bei den übrigen 16 Patienten blieb nur in 2 Fällen ein Auge von der Erkrankung verschont.

Nach übereinstimmenden Mitteilungen vieler Autoren kommt es in 40 60% zur Mitbeteiligung der Hornhaut in Form des typischen Bildes der Keratitis punctata superficialis. 19 unserer Patienten hatten solche Hornhautinfiltrate. Dieser hohe Prozentsatz erklärt sich wohl aus der Tatsache, daß ohne Mitbeteiligung der Hornhaut nach 8—20 Tagen die conjunctivale Schwellung abklingt und wir daher annehmen dürfen, daß bei vielen nicht mehr zur weiteren Behandlung erschienenen Patienten keine Hornhautherdchen entstanden sind. Die Kranken haben dann keinen Arzt mehr aufgesucht. Von den beobachteten Patienten hatten 6 noch nach einem halben Jahr, 4 noch nach einem und 2 nach drei Jahren die typischen kleinen Hornhautnarben, wie sie nach Kertatoconjunctivitis epidemica zurückbleiben können. Komplikationen wie Konfluieren der Herde, Quellen des Hornhautstromas oder Entstehen von Falten der Descemetischen Membran sahen wir nicht. Lediglich bei einer Patientin trat eine flüchtige geringfügige Trübung des Kammerwassers auf.

Fünf unserer Patienten hatten wenige Tage vor Beginn der Erkrankung eine Hornhautverletzung erlitten, 10 Patienten waren beiderseits tonometriert worden[1]. Bei 7 von diesen Letztgenannten begann der Schwellungskatarrh beiderseits gleichzeitig.

Über die Ätiologie der Keratoconjunctivitis epidemica ist in der Vergangenheit viel Widersprechendes berichtet worden. Ursprünglich wurde eine bakterielle Genese angenommen, bis es 1930 R. E. Wright

[1] Vergleiche auch H. Schatzmayr u. Ch. Kunz: Zur Wirksamkeit von Phenyl-Hg-Borat gegen Poliomyelitis- und Adeno-Viren. Arzneimittel-Forsch. (im Druck).

gelang, einen Freiwilligen mit einem Conjunctivalsekret zu infizieren, das vorher durch ein bakteriendichtes Filter geschickt worden war. Da nunmehr ein Virus als Erreger vermutet werden mußte, haben zahlreiche Autoren versucht, das Virus der Keratoconjunctivitis epidemica darzustellen. 1942 gelang es M. Sanders, ein Virus zu isolieren und in Mäusegehirnen weiterzuzüchten. A. Pillat, C. Coronini und H. Moritsch konnten 1954 dieses Virus im Übertragungsversuch auf Nagetiere den neurotropen Viren zuordnen.

E. Jawetz u. Mitarb. haben 1955 HeLa-Zellgewebskulturen mit Proben aus Conjunctivalabstrichen von Personen, die an einer Keratoconjunctivitis epidemica erkrankt waren, beimpft und einen Virusstamm isoliert, der als Adenovirus Typ 8 identifiziert werden konnte.

Durch Infektion gesunder Freiwilliger mit dem Adenovirus Typ 8 konnten Y. Mitsui u. Mitarb. das typische Bild der Keratoconjunctivitis epidemica erzeugen. Im Blut der Erkrankten entwickelten sich neutralisierende Antikörper gegen Adenovirus Typ 8.

Im Rahmen einer serologischen Untersuchung von Personen, die eine Keratoconjunctivitis epidemica durchgemacht hatten und aus Ländern stammten, in denen diese Erkrankung epidemisch aufgetreten war, wurden von E. Jawetz auch Seren Wiener Patienten untersucht. Es waren Personen, bei denen in den Jahren 1952—1953 eine Keratoconjunctivitis epidemica diagnostiziert worden war und deren Seren dann 2—3 Jahre nach der Erkrankung zur Untersuchung an Jawetz geschickt wurden. Jawetz fand in 52,4% der Wiener Patienten neutralisierende Antikörper gegen das Virus, während in einer gesunden Kontrollgruppe aus derselben Bevölkerung nur in 13,3% Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Um das *Virus zu isolieren,* wurde Conjunctivalspülflüssigkeit von 20 Patienten in folgender Weise gewonnen:

Ein bis drei Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen wurde ein Tropfen Phosphatpuffer-Salzlösung (PPS) in den Bindehautsack des erkrankten Auges geträufelt und dann mit einem sterilen Platinspatel Conjunctivalepithel abgeschabt. Mit einer sterilen stumpfen Kanüle wurde dann die mit abgeschabtem Epithel vermengte Conjunctivalflüssigkeit in eine sterile Injektionsspritze aspiriert und das Aspirat in ein Röhrchen mit etwa 1 cm^3 PPS gegeben. Bis zum Überimpfen auf Zellgewebskulturen wurde das Material bei — 40^0 konserviert.

14 dieser Proben wurden auf Affennieren-Zellgewebskulturen übertragen, wodurch es bei zwei Erkrankten in der Primärkultur gelang, ein cytopathisches Agens zu isolieren. Die Virusstämme wurden an Jawetz übersandt und von ihm als Adenovirus Typ 8 klassifiziert.

Da die Virusstämme in Affennieren-Zellgewebskulturen zwar isoliert, aber dann in dieser Zellart nicht mehr weiter kultiviert werden konnten, wurden die restlichen 6 Proben auf HeLa- und Detroit 6-Zellen über-

impft. Auf diese Weise gelang es noch, einen dritten Virusstamm zu isolieren, den wir ebenfalls dem Adenovirus Typ 8 zuordnen konnten. Dabei erscheint bemerkenswert, daß zwar dieses Virus auch an HeLa-Zellen adaptiert werden konnte, die Isolierung aus der Conjunctivalflüssigkeit jedoch nur in den Detroit 6-Zellen möglich war.

Auch in den verschiedenen Titerhöhen, die 2 Stämme in den beiden Zellarten erreichten, kommt zum Ausdruck, daß sich die Detroit 6-Zellen zur Züchtung des Adenovirus Typ 8 besonders gut eignen. Ein eigener in Detroit 6-Zellen gezüchteter sowie ein von Wesslén aus Schweden bezogener Stamm erreichten nämlich im Kulturüberstand der Detroit 6-Zellen regelmäßig eine 50—100mal höhere Konzentration als in der Nährflüssigkeit der HeLa-Zellen.

Es wurden daher die serologischen Untersuchungen mit Detroit 6-Zellen durchgeführt.

Zur *Gewinnung des Virusmaterials für den Neutralisations-Test* (NT) wurden die Detroit 6-Zellen in einer Roux-Flasche mit 40% Humanserum und 60% TCM 199 angezüchtet. Aus der dicht mit Zellen bewachsenen Flasche wurde dann das Medium abgezogen, der Zellrasen zweimal mit PPS gewaschen und ein Erhaltungsmedium zugegeben, das aus 15% Pferdeserum, 80% TCM 199, 0,5% Lactalbuminhydrolysat und Hanks-Lösung bestand.

Vier Tage nach dem Beimpfen mit etwa 10^5 ID_{50} wurden die Zellen mit dem Überstand kurz eingefroren, wieder aufgetaut und dann 10 min bei 5000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Das so gewonnene Antigen wurde in kleinen Portionen bei — 40° C aufgewahrt.

Für den NT wurde von 21 Patienten eine Serumprobe zwischen dem 2. und dem 10. Krankheitstag abgenommen. Bei 13 Patienten war es möglich, 3—12 Wochen später eine 2. Probe abzunehmen und ebenfalls auf den Gehalt neutralisierender Antikörper zu untersuchen.

Die Patientenseren wurden von 1:5—1:640 mit PPS verdünnt und 0,5 ml jeder Verdünnung āā mit etwa 40 ID_{50} der Virussuspension versetzt. Die Bindung erfolgte 2 Std bei 37° C.

Für den Neutralisierungsversuch haben wir eine Methode benützt, die sich schon bei anderen Untersuchungen bewährte: Von jedem Virus-Serumgemisch wurden 0,2 ml in zwei Röhrchen einpipettiert und unmittelbar nachher 30000 Detroit 6-Zellen in 2 ml Medium zugegeben, das folgende Zusammensetzung hatte: 15% Pferdeserum, 80% TCM 199, 0,5% Lactalbuminhydrolysat und Hanks-Lösung.

Die simultane Einsaat von Virus und Zellen erwies sich der üblichen Beimpfung von dichten Zellrasen schon deshalb überlegen, weil sie das Ablesen des cytopathischen Effektes erleichterte.

Dieser Effekt führte zu Zellveränderungen, wie sie in ähnlicher Weise auch von anderen Adenoviren hervorgerufen werden:

Zwei bis drei Tage nach der Infektion begannen sich einzelne Zellen abzukugeln und dunkel zu verfärben. Im weiteren Verlauf entstanden dichte Klumpen degenerierter Zellen (Abb. 1), die sich schließlich von der Glaswand ablösten und dann im Medium schon makroskopisch als frei flottierende Klümpchen sichtbar waren.

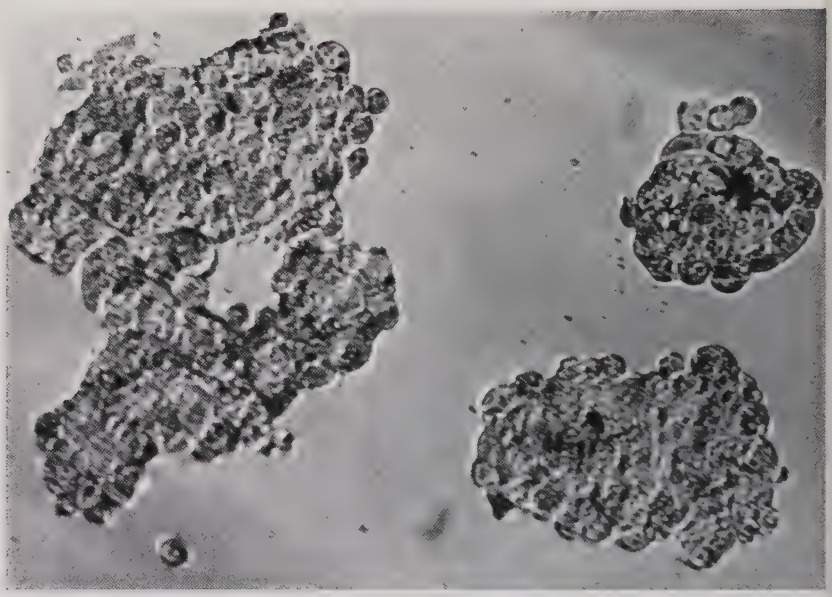


Abb. 1. Cytopathischer Effekt in Detroit 6-Zellen 4 Tage nach Einsaat von 30000 Zellen und gleichzeitigem Beimpfen mit etwa 40 ID_{50} Adenovirus Typ 8. Endvergrößerung 150 ×. Reichert Zetopan, Grünfilter, 2 sec. Film: Adox KB 14

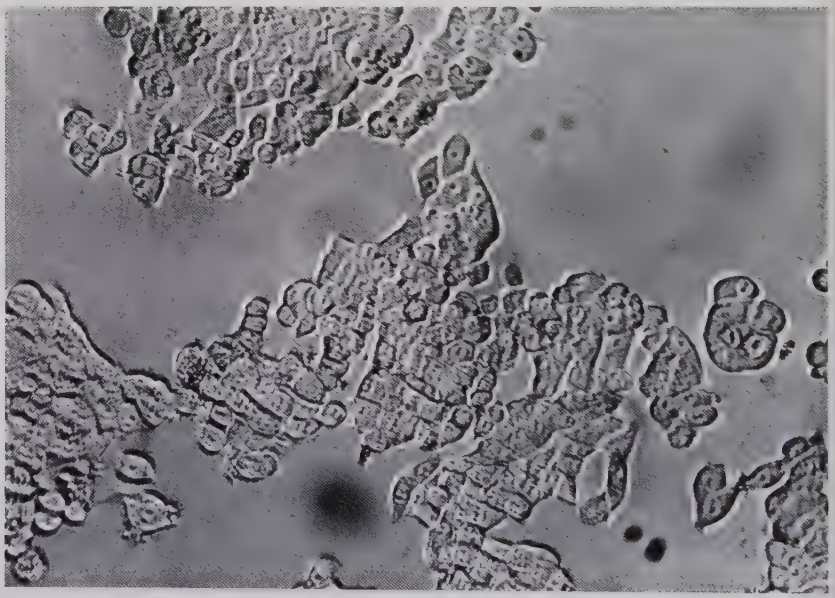


Abb. 2. Nichtinfizierte Kontrolle nach 4 Tagen. Reichert Zetopan, Grünfilter, 2 sec. Film: Adox KB 14

Tabelle. *Isolierung von Adenovirus Typ 8 und Nachweis neutralisierender Antikörper bei 21 an Keratoconjunctivitis epidemica erkrankten Patienten*

Fall	Virus-isolierung	1. Serum Antikörper gegen Adeno 8	2. Serum Antikörper-Anstieg	Bemerkungen
1		—	+	
2	—	—	—	
3	—	+	—	
4	—	+	+	
5	—	+	—	
6	—	+	—	
7	—	+	—	
8	—	+	—	
9		+		
10	—	—		
11	—	+	+	
12	—	+	+	
13	—	—		
14	—	+		
15	—	—		
16	—	+	+	nach 2 Jahren Titerabfall auf $^1/_4$
17	—	—		
18	+	—	+	1. Serum 2. KHT
19	—	—		
20	—	—	+	1. Serum 3. KHT
21	—	—		Prozeß nach 14 Tagen abgeklungen

Eine Zerstörung aller Zellen (= totaler cytopathischer Effekt) wurde aber nur bei Einsaat einer hohen Virusdosis erreicht. Bei geringen Viruskonzentrationen war auch zum Zeitpunkt der Endablesung des Neutralisationsversuches nach 7 Tagen erst ein Teil der Zellen betroffen. In den mit wenig Zellen bewachsenen Röhrchen, die nach der Simultan-Methode beimpft wurden, waren solche Zellen leicht (Abb. 1) erkennbar und unterschieden sich deutlich von jenen der nicht-beimpften Kontrollröhrchen (Abb. 2). Demgegenüber wird üblicherweise das Virus-serumgemisch in Röhrchen eingeimpft, die mit einem dichten Zellrasen bewachsen sind. In solchen Kulturröhrchen wird aber das Nährmedium rasch verbraucht, und es treten schon nach 4—5 Tagen spontane Zelldegenerationen auf; diese sind von den durch Adenovirus Typ 8 hervorgerufenen Schädigungen dann nur schwer zu unterscheiden.

Als diagnostisch beweisend wurde eine Konversion der Antikörper im Verlaufe der Erkrankung oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg bewertet.

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß bei 11 Kranken neutralisierende Antikörper schon im 1. Serum nachweisbar waren, während dreimal die 2. Serumprobe eine Antikörper-Konversion ergab. Viermal konnte ein signifikanter Titeranstieg festgestellt werden, so daß bei insgesamt 7 Patienten, welche das klinische Bild einer Keratoconjunctivitis epidemica boten, der Neutralisationsversuch einen sicheren kausalen Zusammenhang mit Adenovirus Typ 8 erbrachte. Im Blut aller jener

Patienten, aus deren Conjunctivalspülflüssigkeit das Virus isoliert werden konnte, waren Antikörper nachweisbar, wobei zweimal der Titer diagnostisch beweisend anstieg.

Bei 5 Patienten, deren 1. Serumprobe Antikörper enthielt, jedoch der Titer in der 2. Probe nicht signifikant höher lag, konnte eine Infektion mit Adenovirus Typ 8 nicht mit Sicherheit verifiziert werden. Berücksichtigt man aber den von E. Jawetz festgestellten geringen Durchseuchungsgrad der Wiener Bevölkerung von 13,3%, so ist wahrscheinlich, daß auch bei diesen Erkrankungen der positive Neutralisationsversuch auf einer frischen Infektion beruhte, aber zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme die Antikörper schon ihr Maximum erreicht hatten.

In Übereinstimmung mit E. Jawetz konnten wir beobachten, daß der Neutralisationsversuch von der Viruskonzentration außerordentlich stark abhängig ist. Bei der von uns verwendeten Virusdosis von etwa 40 ID_{50} lagen die Antikörperspiegel, mit einer Ausnahme, immer unter einem Titer von 1:160. Diese niedrigen Werte sind aber verständlich, weil die Keratoconjunctivitis epidemica in Europa eine lokalisierte Erkrankung der Bindehaut und der Hornhaut darstellt, die nur selten mit allgemeinen Krankheitssymptomen einhergeht.

Unsere kombinierten virologisch-serologischen Untersuchungen haben somit ergeben, daß auch in Österreich zumindest ein Teil der Erkrankungen an Keratoconjunctivitis epidemica durch Adenovirus Typ 8 verursacht sind.

Zusammenfassung

Es wird über virologisch-serologische Untersuchungen an 21 Patienten mit typischer Keratoconjunctivitis epidemica berichtet. Bei drei Patienten wurde Adenovirus Typ 8 aus der Conjunctivalspülflüssigkeit isoliert; bei fünf weiteren Erkrankungen wurde durch signifikante Titeranstiege im Neutralisationsversuch eine Infektion mit Adenovirus Typ 8 diagnostiziert. Von den zur Viruszüchtung benützten Zellarten (Affennieren-, HeLa-, Detroit 6-Zellen) erwies sich der Detroit 6-Zellstamm am besten geeignet.

Literatur

Fuchs, E.: Keratitis punctata superficialis. Wien. klin. Wschr. **2**, 837—811 (1889).

Jawetz, E., L. Hanna, A. Nicholas and R. Hoyt: Some biological characteristics of Adenovirus Type 8. Amer. J. Hyg. **67**, 276—285 (1958).

— S. J. Kimura, L. Hanna, V. R. Coleman, Ph. Thygeson and A. Nicholas: Studies on the etiology of epidemic keratoconjunctivitis. Amer. J. Ophthal. **40**, H. 5, Part II, 200—211 (1955).

—, and Ph. Thygeson: Summary of the Symposium (Symposium on viral Keratoconjunktivitis). Amer. J. Ophthal. **43**, No 4, Part II, 161—166 (1957).

Kunz, Ch., u. H. Moritsch: Zur serologischen Diagnostik der Frühsommer-Meningo-Encephalitis. Arch. Virusforsch. (im Druck).

Mitsui, Y., J. Hanabusa, R. Minoda and Sh. Ogata: Effect of inoculating Adenovirus (APC virus) Type 8 into Human volunteers (Symposium on viral Keratoconjunktivitis). Amer. J. Ophthal. **43**, No 4, Part II, 84—90 (1957).

Pillat, A., C. Coronini u. H. Moritsch: Zur Klinik und Ätiologie der Keratoconjunktivitis epidemica. Wien. klin. Wschr. **66**, 798—801 (1954).

Sanders, M.: Epidemic Keratoconjunktivitis („Shipyard Conjunctivitis"). Arch. Ophthal. (Chicago) **28**, 581—586 (1942).

Stellwag v. Carion, K.: Über eine eigentümliche Form der Hornhautentzündung. Wien. klin. Wschr. **2**, 613—614 (1889).

Wright, R. E.: Superficial punctate Keratitis. Brit. J. Ophthal. **14**, 257—291 (1930).

Dr. Christian Kunz, Hygiene-Institut der Universität Wien, Wien IX, Kinderspitalgasse 15

Dr. Georg Zehetbauer, II. Univ.-Augenklinik, Wien IX, Alser Str. 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 102—111 (1961)

Aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. Seitelberger)
und aus der I. Universitäts-Augenklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Beitrag zur Frage der gittrigen Hornhautdystrophie

Von

F. Seitelberger und U. R. Nemetz

Mit 6 Textabbildungen

Unter den erblichen Hornhautdystrophien ist die gittrige Form eine seltene Erkrankung. 1890 erstmals von Biber beschrieben ist das charakteristische klinische Bild dieser Erkrankung von Haab sowie von Dimmer 1899 neuerlich mitgeteilt worden. Unter den weiteren Publikationen, die sich mit dieser Erkrankung befassen und in der 1938 erschienenen Monographie von Bücklers über die erblichen Hornhautdystrophien berücksichtigt sind, möchten wir die im österreichischen Schrifttum bekanntgewordenen Fälle von Bachstez (1919), Pillat (1922) und A. Fuchs (1925) hervorheben.

Das charakteristische klinische Bild mit seinen Gitterfasern, Glasfäden (Haab) und im späteren Stadium mit der scheibenförmigen zentralen Hornhauttrübung darf als bekannt vorausgesetzt werden, wobei darauf hingewiesen sei, daß Pillat als erster nachgewiesen hat, daß die Hornhautveränderungen nicht nur in den oberflächlichen, sondern auch in den tieferen Schichten vorkommen können.

Unabhängig von Kraupa hat Pillat bei der Deutung der Hornhautveränderungen angenommen, daß die glasigen Streifen dem pathologisch veränderten Hornhautnerven entsprechen könnten, während die gleichzeitig vorhandenen Knötchen „die Reaktion des Gewebes auf den erkrankten Nerv" darstellen. Gestützt wird diese Annahme der „Trophoneurose" nach Pillat durch die Art und Intensität der Schmerzen, den schleichenden, nichtentzündlichen Verlauf und die Unterempfindlichkeit im Bereiche des ersten und zweiten Trigeminusastes. Die Folge der Trophoneurose des Gewebes ist die Nekrobiose. Dieser Annahme, daß pathologische Veränderungen der Hornhautnerven als Ursache für die mit der Spaltlampe gefundenen Veränderungen verantwortlich sind, schlossen sich auch Rollet, Jeandelize und Bretagne, Pascheff und Löwenstein an. Besonders letzterer hat neuerlich darauf hingewiesen, daß die degenerativen Veränderungen der Hornhaut dem Weg der Hornhautnerven zu folgen scheinen. Franceschetti und Babel hingegen lehnen einen Zusammenhang zwischen Hornhautveränderungen und Nerven der Hornhaut ab.

Eine Klärung dieser Frage — ob den Veränderungen der Hornhaut eine Erkrankung der Hornhautnerven zugrunde liegt, wie es Pillat annahm, oder nicht — konnte erst durch histologische Untersuchungen erwartet werden. Diese sind jedoch sehr selten, weil das entsprechende Material schwer zu gewinnen ist und praktisch nur anläßlich einer Hornhautübertragung erhalten werden kann. Dimmer hat zwar 1899 durch Abschaben der Hornhautoberfläche eine amorphe eosinophile Substanz im Gewebe gefunden, die er als Kolloid oder Hyalin bezeichnet, doch erst Löwenstein konnte 1929 die ersten histologischen Befunde anläßlich einer Keratektomie mitteilen: Er fand charakteristische Ablagerungen einer amorphen, manchmal geschichteten Masse in den oberflächlichen Hornhautschichten, wobei zwei Arten von Ablagerungen unterschieden werden können: eosinophiles Gewebe vor der Bowmanschen Membran und unterhalb davon basophiles Gewebe (May-Grünwald). Das Hornhautepithel war sehr unregelmäßig, und auch die Bowmansche Membran war stellenweise mitergriffen. Diese Ablagerungen scheinen im Anschluß an eine Nekrobiose der Hornhautlamellen zu entstehen und den klinisch bekannten Glasfäden und Gitterfasern zu entsprechen, wobei die Frage, ob diese histologischen Veränderungen mit der nervösen Versorgung der Hornhaut zusammenhängen oder nicht, unbeantwortet bleibt.

Ähnliche histologische Befunde, wie Löwenstein sie mitteilt, sind auch von anderen Autoren publiziert worden. So findet Hermann, daß die acidophile Substanz ausschließlich intralamellär liegt, während sich die basophile Substanz intra- und extralamellär findet. Die feinen intralamellären Granulationen sollen klinisch den punktförmigen Trübungen entsprechen, die mit der Spaltlampe im Inneren der Gitterfasern beobachtet werden können, während die gröberen extralamellären Veränderungen das Substrat der klinisch sichtbaren knötchenförmigen Gebilde sein sollen. Dark und Thomson nehmen als Ursache der gittrigen Hornhautdystrophie eine Veränderung des Hornhautkollagens und der Hornhautgrundsubstanz an.

Im angelsächsischen Schrifttum liegen weitere histologische Befunde von Stansbury sowie Frayer und Blodi vor. Letztere fanden, daß die hyalinartigen Massen sowohl subepithelial als auch im Stroma der Hornhaut vorkommen und linear oder knötchenförmig angeordnet sind. Bei dem von Maury publizierten Fall sei noch darauf hingewiesen, daß es sich gleichzeitig um einen Zustand nach Kataraktoperation mit beginnender Atrophia bulbi gehandelt hat und daß die Enucleation wegen Endophthalmitis durchgeführt wurde.

Ein histologischer Hinweis, daß bei der gittrigen Hornhautdystrophie die Hornhautnerven — wie seinerzeit von Pillat u.a. angenommen wurde — verändert sind, stammt von Vrabec, der an Hand von neurohistologischen Untersuchungen eine Dystrophie der Nerven-

stämme der Hornhaut feststellte, die hauptsächlich in der Schwannschen Scheide lokalisiert sei.

Verglichen mit den histologischen Veränderungen der übrigen bekannten Formen der erblichen Hornhautdystrophie (bröckelige und fleckige Form) bestehen nach Inouye keine Unterschiede, während Franceschetti und Babel die Meinung vertreten, daß sich die gittrige von der bröckeligen Form dadurch unterscheidet, daß bei der gittrigen Dystrophie die Veränderungen auch tiefere Hornhautteile betreffen und die Ablagerungen wesentlich gröber sind.

Als Beitrag zur Frage der gittrigen Hornhautdystrophie konnten wir anläßlich der Hornhautübertragung bei 2 Patienten histologische und histochemische Untersuchungen durchführen.

Die 2 Fälle stammen aus einer Familie aus dem südlichen Burgenland und wurden uns vom Augenarzt aus Oberwart, Herrn Dr. F. Sochor, überwiesen. Über den Stammbaum der Familie, von der viele Mitglieder im Ausland leben und von denen bisher weitere 6 Fälle von gittriger Hornhautdystrophie festgestellt wurden, soll später berichtet werden. Die zwei von uns im folgenden mitgeteilten Fälle (St., Therese, 56a und W., Franz, 54a) boten das typische wohlbekannte Bild der gittrigen Hornhautdystrophie ohne andere Veränderungen der Hornhaut, so daß auf eine neuerliche Beschreibung der klinischen Manifestationen dieser Erkrankung verzichtet werden kann.

Histologische Befunde

Von den formolfixierten Hornhäuten wurden Blöcke zur Herstellung von transversalen und Flachschnitten entnommen. Gefrier- und Paraffinschnitte wurden untersucht. Außer den Routinefärbungen wurden Imprägnationsmethoden (Bodian, Jabonero, Glees) zur Darstellung der nervösen Formationen der Hornhaut angefertigt.

Die Substantia propria corneae weist in allen Abschnitten pathologische Formationen auf, die sich färberisch durch eine deutliche Eosinophilie und Argyrophilie auszeichnen und verschiedene Größe und Gestalt besitzen (Abb. 1). Akzentuiert sind die Läsionen in den vorderen Abschnitten: Im Bereich der subepithelialen Propria finden sich lineare bzw. laminäre Veränderungen (Abb. 2), die oft protuberanzartig in die Bowmansche Membran einbrechen, daneben aber auch zahlreiche kleinere polymorphe Formationen (Abb. 3). Die Bowmansche Membran selbst ist nicht überall intakt, sondern enthält autochthone tangentiale Läsionen der gleichen Art. In den tieferen Hornhautschichten trifft man größere, rundliche oder spindelige Gebilde an, welche die anliegenden Stromalagen auseinanderdrängen; sie lassen eine relative Häufung in den hinteren Abschnitten der Propria erkennen. Die ausgedehnten oberflächenparallelen Läsionen entsprechen offenbar den „Streifen", die umschriebenen Läsionen in verschiedener Tiefe den „Knötchen" des klinischen Bildes.

Die Feinbetrachtung zeigt, daß diese Veränderungen die Kollagenfaserbündel der Propria bzw. Fasern der Basalmembran betreffen. Sie

Abb. 1. Paraffin, Jabonero, 140 ×. Subepitheliale, streifenförmige und tiefere, zum Teil knötchenförmige, argyrophile Veränderungen

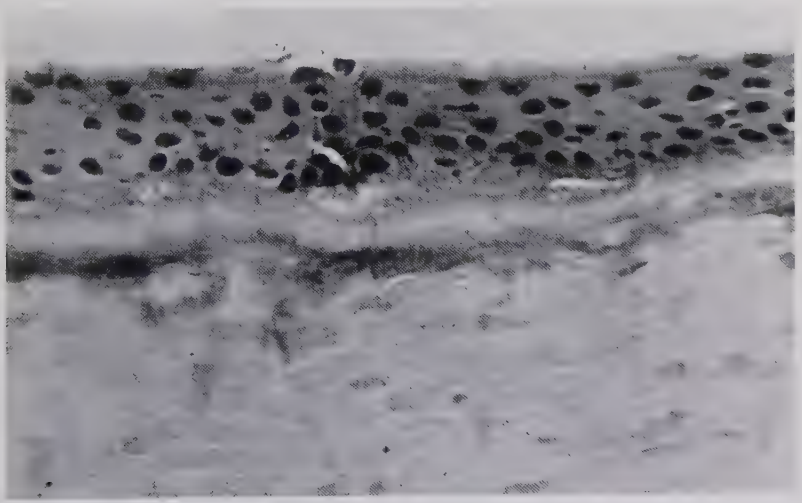


Abb. 2. Paraffin, Kongorot, 350 ×. Streifenförmige Veränderungen unter der intakten Bowmanschen Membran

bestehen in lokaler, streckenweiser Schwellung der Kollagenfibrillen, die mit einem strukturellen Umbau der betroffenen Abschnitte einhergeht, der schließlich zum völligen Strukturverlust führt. So findet man

im Zentrum der knötchenförmigen Läsionen anstelle der Faserstrukturen schollig-homogenes Material; in der Umgebung desselben liegen fragmentierte Fasern sowie gequollene und verbackene Abschnitte von Bündeln mit gerade noch erkennbarem faserigem Aufbau, die allmählich in die unveränderten Abschnitte übergehen. Mit dem formalen Umbau treten Änderungen im färberischen Verhalten auf: Im Quellungsstadium besteht in der Regel eine deutliche Eosino-(Acido-)philie, im Stadium der scholligen Entartung eine schwache Basophilie. Die Propriakerne

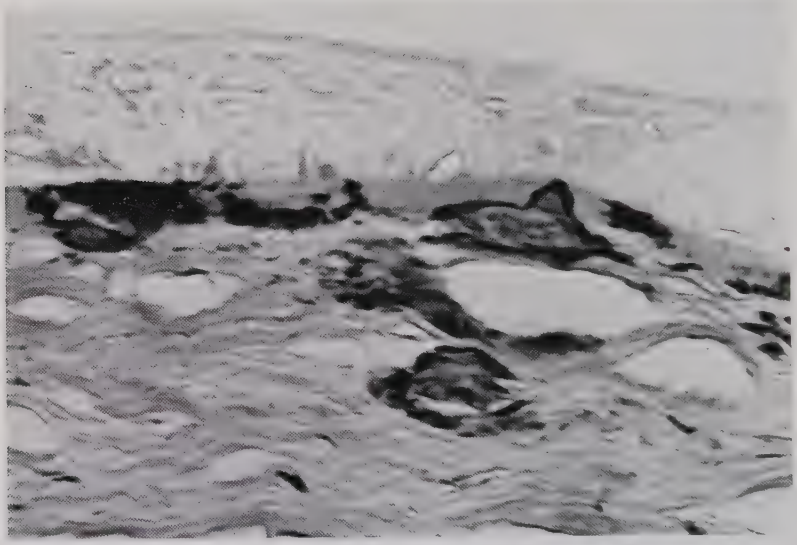
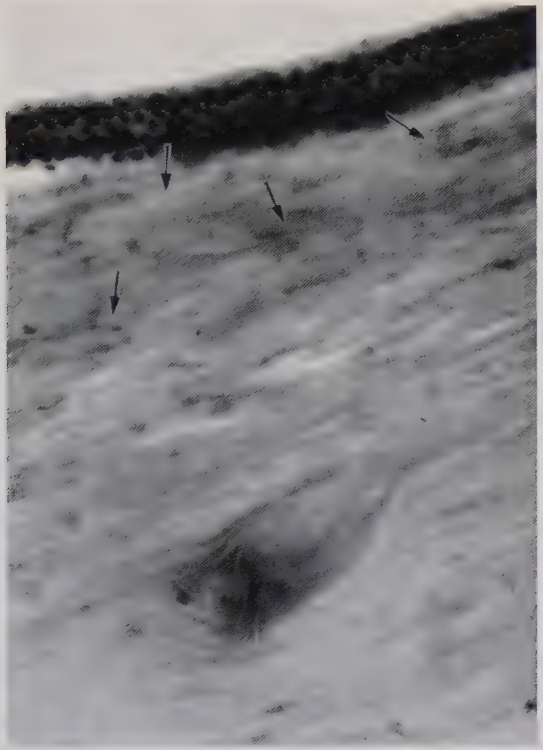


Abb. 3. Paraffin, Jabonero, 560×. Subepitheliale, polymorphe Gebilde, an einer Stelle in die Bowmansche Membran eindringend; in dieser selbst ebenfalls argyrophile Läsionen. Die Lücken im Präparat sind methodisch bedingte Artefakte

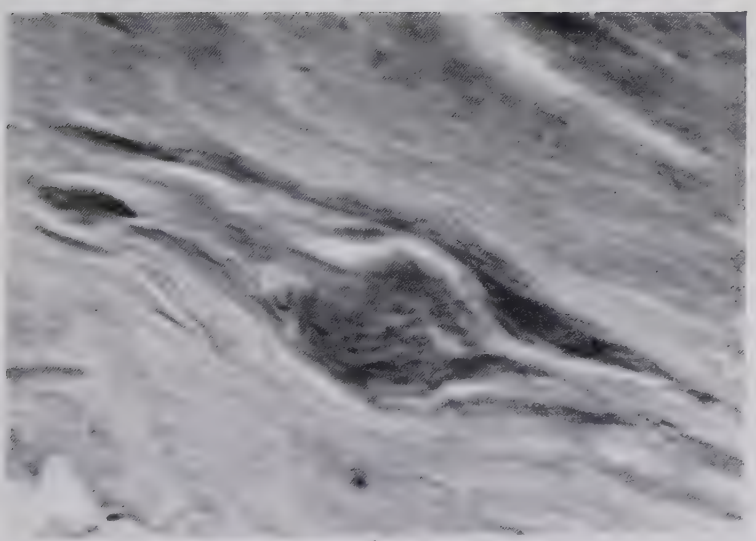
sind im Bereich der Läsionen mitunter leicht vermehrt und zeigen verstärkte Lappung. Ansonst sind keinerlei Gewebsreaktionen im gesamten Hornhautbereich feststellbar, insbesondere keine Entzündungsvorgänge. Die Hornhaut ist gefäßfrei. Descemetsche Membran und Endothel waren ohne Auffälligkeiten. Die nervösen Formationen werden im Epithel, das selbst keine signifikanten Veränderungen aufweist, in normaler Weise angetroffen. An den subepithelischen Fasern kann man geringe reaktive Schädigungen: diskontinuierliche Auftreibung bzw. Quellung im Umkreis der Proprialäsionen finden. Auf primär-degenerative Veränderungen an den Nervenfasern fanden sich in unseren Präparaten keine Hinweise.

Histochemische Befunde

Die Ergebnisse der histologischen Routinefärbungen und einzelne, von verschiedenen Untersuchern mitgeteilten Befunde legten es nahe, die stoffliche Natur der angetroffenen Veränderungen durch histochemische und histophysikalische Untersuchungen aufzuklären.



a

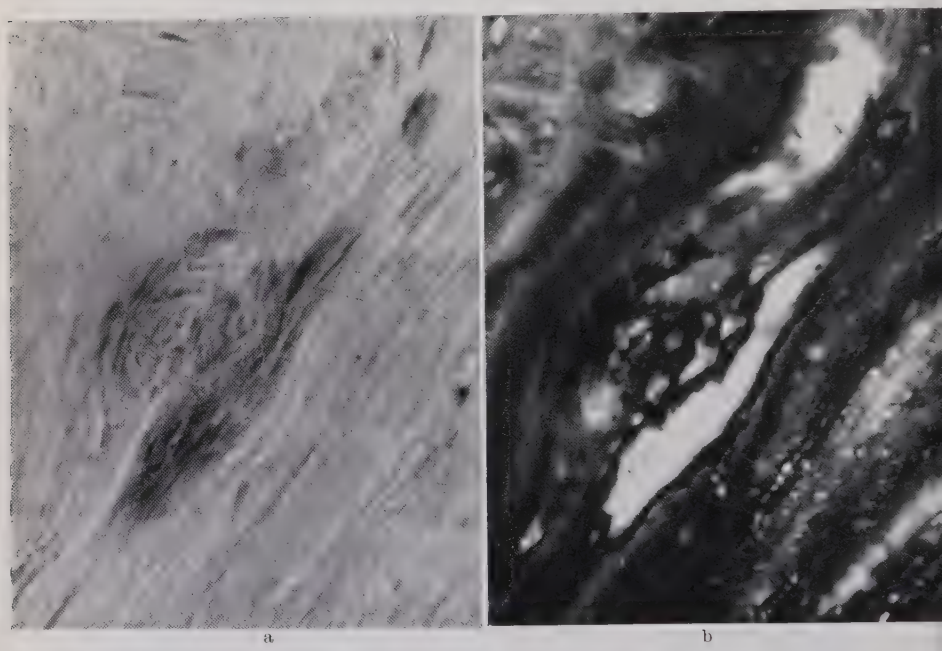


b

Abb. 4. a Paraffin, PAS, 185×. Positivreagierende (= polysaccharidhaltige) tiefe, knötchenförmige Läsionen. Homogenes Zentrum, randständige desintegrierte Stromafasern. Subepitheliale Läsionen im „Quellungsstadium" (→). b Paraffin, Tetrazoniumkupplungsreaktion, 560×. Das Knötchen gibt stark positive (Eiweiß-) Reaktion

Die histochemischen Reaktionen wurden an formolfixierten Paraffin- und Gefrierschnitten angestellt. Die Ergebnisse einschließlich der wichtigsten histologischen Färbungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Es handelt sich demnach nicht um ein Material, das einer einheitlichen Stoffgruppe entspricht, sondern um ein Stoffgemenge, das aus Protein-, Polysaccharid- und Lipoidbestandteilen zusammengesetzt ist. Die schwache Basophilie und Metachromasie sprechen für die Anwesenheit von sauren Reaktionsgruppen. Für die



a b

Abb. 5a u. b. Paraffin, Sudanschwarz B, 560 ×. a Positiv reagierendes (= lipoidhaltiges) tiefes Knötchen. b Dasselbe im polarisierten Licht. Starke Doppelbrechung. Die Originalfarbe ist ein helles Karmesinrot

Stoffdiagnose entscheidend ist das Verhalten mit den Disazofarbstoffen: Die positive Kongorotfärbung ist kennzeichnend für *Amyloid* (s. Abb. 6). Damit stimmt überein, daß dieses Material bei der histophysikalischen Untersuchung durch Polarisation mit Kongorot (Abb. 6) und mit den übrigen Disazofarbstoffen [Sudanschwarz B (Abb. 5b), Amidoschwarz 10B, Tetrazoniumkupplung] eine verstärkte positive Doppelbrechung in der Faserlängsachse mit dem Auftreten von Dichroismus und anomalen Polarisationsfarben bietet. Dieses Verhalten ist bedingt durch die Anwesenheit von submikroskopisch geordneten Polysaccharid- und Proteinkettenmolekülen im Amyloid (Seitelberger). Die geringsten Grade (Frühstadien) der vorliegenden Faserentartung in Form der Quellung sind gegenüber dem Verhalten der gesunden Kollagenfasern durch eine deutliche Steigerung der Doppelbrechung und in dem pathognomonischen Auftreten der anomalen Polarisationsfarben bereits zu erfassen, wenn die histologischen Form- und Farbwertänderungen noch leicht übersehen werden können. Die starke Argyrophilie der Veränderungen schließlich ist ebenfalls für das Amyloid charakteristisch.

Tabelle. *Histochemisches Verhalten der Degenerationsprodukte*

Methode	Gefrier	Paraffin
H.-E.		rötlich, mitunter bläulich
Bodian		grau
Glees		schwarz
Jabonero		rotbraun
Sudan III	nicht beurteilbar	
Sudanschwarz B	nicht beurteilbar	+ (Abb. 5a)
PAS	+	+ (Abb. 4a)
Essigsaures Kresylviolett	partiell metachromatisch	
Alcianblau	±	±
Eisenbindung		−
Kongorot		+
Tetrazoniumkupplung		+ (Abb. 4b)
Polarisation		doppelbrechend
mit: Kongorot		verstärkte Doppelbrechung, anomale Polarisationsfarben (Abb. 5b, 6)
Sudanschwarz B		
Tetrazoniumk.		

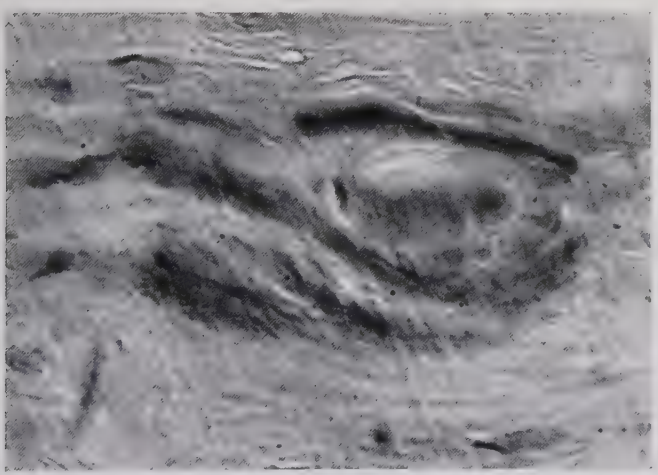


Abb. 6. Paraffin, Kongorot, 560 ×. Die tiefe knötchenförmige Läsion ist stark kongopositiv

Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Cornea von zwei Mitgliedern der mitgeteilten Sippe von gittriger Hornhautdystrophie bestätigen in histologischer Hinsicht die vorliegenden Angaben der Literatur. In Entsprechung zum klinischen Hornhautbefund lassen sich zwei Gruppen von Veränderungen unterscheiden: a) subepitheliale linear- oder flächenhaft ausgebreitete oberflächliche und b) knötchenförmige Läsionen aller Abschnitte des Hornhautstromas. Im Gegensatz zu einigen Literaturangaben (z.B. Frayer u. Blodi) bestehen zwischen diesen beiden

Gruppen keine signifikanten färberischen Unterschiede, wohl aber finden sich lokale Schwankungen in der Intensität der Färbungen von Läsion zu Läsion.

Das morphologische Substrat der Veränderungen sind die fibrillaren Bauelemente der Propria und der Bowmanschen Membran, d.h. der Kollagenfaserbündel und -schichten des Hornhautmesenchyms. Formalpathogenetisch kommt es zur lokalen diskontinuierlichen Quellung und Verbackung von Faserabschnitten, die zum Faserzerfall und zur umschriebenen totalen Strukturauflösung führen. Aus diesem nekrobiotischen Geschehen resultieren voluminöse Degenerationsprodukte, die ein schollig-homogenes Gefüge aufweisen und die benachbarten normalen Stromaanteile raumfordernd verdrängen. Histochemisch und histophysikalisch verhält sich das Degenerationsmaterial wie Amyloid. In den histologischen Befunden der Literatur wird zwar die Doppelbrechung erwähnt und Franceschetti und Babel berichten eine positive Gentianaviolettreaktion; die Stoffdiagnose des Amyloids wurde bisher aber nicht gestellt. Jedoch hatte einer der ersten Beschreiber dieser seltenen Krankheit, nämlich A. Fuchs, die Bezeichnung als Amyloidose vorgeschlagen, ohne allerdings damals die Beweise liefern zu können.

An den nervösen Formationen der Hornhaut fanden wir lediglich sekundär-reaktive Veränderungen im Bereich der Proprialäsionen, jedoch keine Hinweise auf primäre dystrophische Vorgänge. Die Läsionen selbst sind zweifellos nicht aus nervösen Strukturen herzuleiten. Wohl aber erscheinen die begleitenden nervösen Symptome des klinischenBildes als Folgen der lokalen Irritation von Proprianerven erklärlich.

Das *histologische Hauptmerkmal* und die *kennzeichnende Läsion der gittrigen Hornhautdystrophie* besteht somit in einer *disseminiert-herdförmigen amyloiden Degeneration in den kollagenen Faserbündeln* der *Substantia propria corneae.*

Zusammenfassung

Die histologischen und histochemischen Untersuchungen an 2 Hornhäuten von „gittriger Hornhautdystrophie" ergaben:

1. Die polymorphen Hornhauttrübungen entsprechen histologisch lokalen Degenerationsvorgängen in den kollagenen Fasern der Substantia propria sowie in der Bowmanschen Membran.

2. Die Faserumwandlung führt über ein Quellungsstadium zu schollig-amorphen Gebilden, die histochemisch und polarisationsoptisch dem *Amyloid* entsprechen. — Der „gittrigen Hornhautdystrophie" liegt demnach eine *lokale amyloide Degeneration des Stromamesenchyms* zugrunde.

Literatur

Bachstez, E.: Über eine neue Form familiärer Hornhautentartung. Klin. Mbl. Augenheilk. **63**, 387—397 (1919).

Biber, H.: Über einige seltene Hornhauterkrankungen. IV. Die oberflächliche gittrige Keratitis. Diss. Zürich 1890, S. 35—42.

Bücklers, M.: (1) Die drei Formen der familiären Hornhautentartung und ihre Vererbung. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **1936**, 73.

— (2) Die erblichen Hornhautdystrophien. Klin. Mbl. Augenheilk. 3. Beih. 1938.

Dark, A. J., and D. S. Thomson: Lattice dystrophy of the cornea. A clinical and microscopic study. Brit. J. Ophthal. **44**, 257—279 (1960).

Dimmer, F.: Über oberflächliche gittrige Hornhauttrübung. Z. Augenheilk. **2**, 353—361 (1899).

Franceschetti, A., et J. Babel: Essai de classification anatomique des dégénérescences familiales de la cornée. Ophthalmologica (Basel) **109**, 169—212 (1945).

Frayer, W. C., and F. C. Blodi: The lattice type of familial corneal degeneration. Arch. Ophthal. (Chicago) **61**, 712—719 (1959).

Fuchs, A.: Zur Kenntnis der gittrigen Hornhautentartung (Haab, Dimmer). Z. Augenheilk. **57**, 159—186 (1925).

Haab, O.: Die gittrige Keratitis. Z. Augenheilk. **2**, 235—246 (1899).

Hermann, C.: La dystrophie grillagée de la cornée. Ophthalmologica (Basel) **112**, 350—363 (1946).

Inouye, M.: Hereditary corneal degeneration. Acta Soc. ophthal. jap. **45**, 477 (1941).

Jeandelize, P., et P. Bretagne: Un cas de kératite héréditaire et familiale vue en microscopie oculaire. Ann. Oculist (Paris) **163**, 608—613 (1926).

Kraupa, E.: Ein weiterer Beitrag zur Auffassung des Krankheitsbildes des „Keratoconus". Zbl. prakt. Augenheilk. **43**, 88 (1919).

Löwenstein, A.: Zur Klinik, Histologie und Therapie der gitterförmigen Hornhautdegeneration. Klin. Mbl. Augenheilk. **82**, 752—762 (1929).

Maury, F. H.: The pathology of lattice and nodular dystrophy of the cornea. Amer. J. Ophthal. **19**, 866—872 (1936).

Pascheff, C.: Recherches biomicroscopiques sur certaines formes rares de kératitis. Arch. Ophthal. (Paris) **43**, 469—502 (1926).

Pillat, A.: (1) Über gittrige und andere Formen degenerativer Hornhauterkrankungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **69**, 681 (1922).

— (2) Über gittrige und andere Formen alegenerativer Hornhauterkrankungen. Z. Augenheilk. **49**, 313—326 (1923).

— (3) Eigenartige Degeneration beider Hornhäute. Z. Augenheilk. **82**, 323—324 (1934).

— (4) Kristallinische Hornhautentartung. Z. Augenheilk. **82**, 325—326 (1934).

Rollet, J.: Kératites, dégénérescences et opacités cornéennes héréditaires et familiales. Arch. Ophthal. (Paris) **50**, 161—193 (1935).

Seitelberger, F.: Polarisationsoptische Phänomene der Amyloid-Disazofarbstoff-Komplexe. Naturwissenschaften **45**, 40 (1958).

Stansbury, F. C.: Lattice type of hereditary corneal degeneration. Arch. Ophthal. (Chicago) **40**, 189—217 (1948).

Vrabec, F.: Etude neurohistologique d'un cas de dystrophie grillagée de la cornée. Ophthalmologica (Basel) **133**, 160—169 (1957).

Prof. Dr. F. Seitelberger,
Vorstand des Neurologischen Institutes (Obersteiner Institut) der Universität Wien,
Wien IX, Schwarzspanierstraße 17, Österreich

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 112—119 (1961)

Aus der Augenabteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Fanta)

Ergebnisse der statischen Perimetrie bei retrobulbärer Neuritis *

Von

H. Kask

Mit 6 Textabbildungen

Zur Darstellung eines quantitativen Gesichtsfeldes verwendete Rönne seinerzeit (1925) den waagrechten Meridian des Gesichtsfeldes (0—180°). Bei der Ausführung der Kurve entsprachen die Abszissen der Ausdehnung des Gesichtsfeldes, die Ordinaten den Logarithmen der Punktsehschärfe. wodurch ein Bild gewonnen wurde, das große Ähnlichkeit mit dem Gesichtsfeldquerschnitt der heutigen statischen Perimetrie aufwies. Der Untersuchungsvorgang war jedoch verschieden. Während man im ersten Falle das Profil über die bewegliche topographische Perimetrie ermittelt hat, wobei höchstens 10 verschiedene Reizschwellen (Isopteren) untersucht wurden, erlaubt die statische Perimetrie mit dem Perimeter nach Goldmann eine direkte Aufzeichnung des Profils. Hierbei werden üblicherweise bei einem Unterschied von 20% der Leuchtdichte etwa 25 Schwellenwerte gemessen. Mittels weiterer Aufsteckfilter besteht die Möglichkeit, die Helligkeit der Testmarken auch in kleineren Abstufungen zu variieren, so daß man auch über 50 einzelne Schwellenwerte registrieren könnte. Die erstgenannte Methode der Profilaufzeichnung diente nur zur Veranschaulichung der mit der Bewegungsperimetrie gewonnenen Befunde, ohne vom pathologischen Geschehen etwas Neues vermitteln zu können. Eine wesentliche Ergänzung brachte erst die neue Methode, die statische Perimetrie mit der stehenden Marke.

Harms hat die Bedeutung der quantitativen Perimetrie besonders bei hemianopischen Ausfällen demonstriert. Durch die genannte Methode wird der Nachweis einer Maculaaussparung erleichtert wie auch die Registrierung einer zentralen Hemianopsie.

Die Präzisierung der Lichtsinnperimetrie hat die Farbsinnperimetrie weitgehend verdrängt. Bei Verwendung der Lichtsinn-Bewegungsperimetrie kann man immer wieder beobachten, daß bei stärker herabgesetztem Sehvermögen der Ausfall mit einer bestimmten Marke noch nachweisbar ist, die nächste lichtschwächere Marke aber in diesem Bereich nicht mehr wahrgenommen wird (z. B. Marke I/2 bei Goldmann-Perimeter ergibt ein normales Gesichtsfeld, Marke I/1 wird nicht mehr

* Die Arbeit wurde durch den Forschungsfonds der Stadt Wien ermöglicht.

perzipiert). Weiter zeigt die Perimetrie mit der bewegten Marke fallweise von Untersuchung zu Untersuchung stärker variierende Bilder, die anscheinend mehr von der Erwartung des Untersuchers und der Aufmerksamkeit des Patienten abhängen als von den tatsächlichen Ausfällen. Obwohl jeder Untersucher bemüht ist, die Geschwindigkeit der Lichtmarke konstant zu halten, merkt man oft bei unauffälliger Beobachtung, daß die Marke an der Grenze der zu erwartenden Skotome unbewußt etwas gebremst wird. Bei kleineren und undeutlichen Marken wird der Patient dadurch zum erwarteten, aber unrichtigen Anzeichen verleitet.

Bei der statischen Perimetrie wird die Marke nicht bewegt, wodurch die durch ungleichmäßige Bewegung verursachten Fehler ausfallen. Das Profil kann bei einer geringen Aufmerksamkeit des Patienten etwas tiefer liegen, als es den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, zeigt aber die gleiche Art der Kurvenlinie.

Die retrobulbäre Neuritis weist meist wechselnde und undeutlich begrenzte Skotome auf, deren Nachweis oft sehr schwierig ist. Da hauptsächlich jüngere Patienten daran erkranken, die die notwendige Konzentration für eine eingehende Gesichtsfeldprüfung aufbringen, wurde diese Krankheit zum Gegenstand der Untersuchungen gewählt. Es konnten verschiedene Veränderungen des Gesichtsfeldes gefunden werden, die praktisch nur mit der statischen Perimetrie registrierbar waren.

Ein Ringskotom kann bei der retrobulbären Neuritis häufiger nachgewiesen werden, als allgemein angenommen wird (Rönne, Lauber, Chamlin). Meist entwickeln sich diese Ausfälle aus einem parazentralen Skotom, das sich allmählich zu einem ungleich tiefen und breiten „Ringgraben" um die Fovea erweitert. Mit der Bewegungsperimetrie sind diese Veränderungen nicht nachweisbar, wenn sie in der vorher erwähnten Lücke zwischen den einzelnen Lichtstärken liegen. Schneidet das Ringskotom die Isopterenlinie, erscheint es topographisch als parazentrales Skotom bzw. bei Verbreiterung über die Mitte als Zentralskotom. Fallweise ist der Abfall wohl tief und steil, beträgt aber nur 1—2° im Ausmaß, so daß dieser Defekt bei Anwendung der Bewegungsperimetrie übersehen werden kann.

Die retrobulbäre Neuritis bewirkt in fast allen Fällen eine allgemeine, vom Zentral- bzw. Parazentralskotom unabhängige Herabsetzung der Lichtempfindlichkeit. Diese Störung manifestiert sich graphisch als eine Profilsenkung. Diese Beobachtung unterstützt die Anschauung, daß bei der retrobulbären Neuritis meist der ganze Sehnerv und nicht nur das maculäre Bündel allein beeinträchtigt ist.

Mit Hilfe dieser empfindlichen Untersuchungsmethode können wir auch die Wirkung der Therapie besser kontrollieren. Nach Fanta und

Siedek kann man annehmen, daß nach Verabreichung einer intravenösen Priscolinjektion die Kreislaufzentren entsprechend der vegetativen Ausgangslage und Konstitution einmal mit einer Sparfunktion, das andere Mal mit einer überschießenden Reaktion antworten. Bei einer parabulbären Priscolinjektion wird die gefäßerweiternde Wirkung lokal massiert, ohne daß die übergeordneten regulatorischen Maßnahmen zur Geltung kommen. Aus diesem Grund können wir die erwähnte gefäßerweiternde Wirkung einer parabulbären Priscolinjektion in allen Fällen erwarten.

Im Verlaufe der Beobachtungszeit bleiben oft die mit der Bewegungsperimetrie ermittelten Gesichtsfeldausfälle gleich. Die statische Perimetrie gibt uns hier wertvolle Hinweise, da dadurch eine Besserung im zentralen Gesichtsfeld deutlicher nachweisbar ist.

Die Beschreibung einiger ausgewählter Fälle soll die Bedeutung der Untersuchungsmethode zeigen. Entsprechende Abbildungen können über Anordnung der Reaktion nur in beschränktem Maße wiedergegeben werden.

Bei Patientin A. Z., 25 Jahre alt, bestand seit 10 Tagen eine Sehverschlechterung des rechten Auges. Das Sehvermögen bei der Aufnahme betrug rechts 6/8 p. J. 2, links 6/4 p. J 1. Der vordere Bulbusabschnitt und der Augenhintergrund waren normal. Die Bewegungsperimetrie zeigte ein exzentrisches Zentralskotom; die statische Perimetrie wies eine allgemeine zentrale Depression gegenüber dem linken Auge auf und markierte das Skotom deutlich. Nach der Untersuchung, die keine wesentlichen pathologischen Befunde ergab und nach Behandlung mit parabulbären Priscolinjektionen sowie mit Milchinjektionen intramuskulär ergab sich nach einer Woche folgendes Bild: Visus: RA: unverändert, wie bei der Aufnahme. Die Bewegungsperimetrie ergab mittels Marke I/2 eine scheinbare Wanderung des Skotoms an die andere Seite. Marke I/1 zeigte eine zentrale bogenförmige Begrenzung des Skotoms, die peripheren Grenzen waren mit dieser Leuchtmarke jedoch nicht feststellbar. Das in 3 Ebenen aufgenommene statische Gesichtsfeld klärte erst die Sachlage auf: Es handelte sich um ein Ringskotom mit der größten Tiefe bei 225°. Da die Isopterenlinien für Marke I/1 bzw. I/2 nur hier durchschnitten wurden, resultierte das erstgenannte Bild. Die übrigen Anteile des Skotoms blieben von beiden Isopteren unberührt. Nach der 2. Milchinjektion und fortlaufender Priscolmedikation blieben der Visus und das kinetische Gesichtsfeld gleich. Das statische Gesichtsfeld zeigte eine Abflachung der Depression bei 225°, das Profil war noch in toto deprimiert, jedoch war ein Ringskotom nicht mehr nachweisbar. Hier konnten wir auf Grund des statischen Gesichtsfeldes allein eine wesentliche Besserung vermerken und eine gute Prognose vermuten. Im weiteren Verlauf besserte sich der Visus auf 6/5 p.; ein Skotom war nicht mehr nachweisbar, das Profil zeigte jedoch noch eine geringe Depression. Ein Monat später konnte ein normales statisches Gesichtsfeld ermittelt werden.

Bei Patientin L. S. bestand seit 8 Tagen eine Sehverschlechterung des linken Auges. Das Sehvermögen betrug bei der Aufnahme rechts 6/6 J 1, links 6/12 J 2. Der vordere Bulbusabschnitt sowie der Augenhintergrund waren beiderseits normal. Die Bewegungsperimetrie des linken Auges ließ mit Marke I/2 ein parazentrales Skotom nasal abgrenzen, temporal wurde diese Marke nicht mehr perzipiert, die nächststärkere Marke I/3 wies kein Skotom mehr auf. Die statische Perimetrie

zeigte hier neben allgemeiner Depression gegenüber dem rechten Auge bereits ein ausgeprägtes Ringskotom, das jedoch peripher von der Isoptere I/2 nur temporal getroffen wurde. Nach parabulbären Priscolinjektionen und nach Milchinjektionen (intramuskulär) besserte sich der Visus auf 6/6. Mit der Marke I/2 war mittels der kinetischen Perimetrie kein Zentralskotom mehr nachweisbar. Die statische Perimetrie zeigte noch eine mäßige allgemeine Profilsenkung, die ringförmige Depression war oben und unten abgeflacht; nur im temporalen Bereich war sie noch stärker ausgeprägt. Nach einem weiteren Monat konnte man ein normales statisches Gesichtsfeld nachweisen.

Patientin H. B., 45 Jahre alt, hatte angeblich im Jahre 1950 eine retrobulbäre Neuritis rechts durchgemacht; die Behandlung erfolgte an anderer Stelle. Seit 3 Wochen bestand eine Sehverschlechterung des linken Auges. Das Sehvermögen rechts betrug 6/8 p. J 1 m, links 6/18 p. J 4 m. Die rechte Papille zeigte eine temporale Ablassung, vorderer Bulbusabschnitt und der Augenhintergrund waren sonst beiderseits normal. Bei der kinetischen Perimetrie konnten wir rechts mit der Marke I/2 kein Zentralskotom nachweisen, die Marke I/1 wurde aber nicht mehr perzipiert. Links ergab die kinetische Perimetrie ein ausgebreitetes centrocöcales Skotom für die Marke II/3. Die statische Perimetrie des rechten Auges zeigte eine zentrale Depression, die des linken Auges als Schnitt bei 120°, neben einer allgemeinen Senkung ein tiefes Zentralskotom. Unter Penicillinschutz wurden beherdete Zähne saniert, Priscol und Cortril parabulbär injiziert und insgesamt 4 Milch- und Pyriferinjektionen intramuskulär verabreicht. Die Befunde des rechten Auges, wo es sich um einen abgeschlossenen Prozeß handelte, blieben gleich. Die kinetische Gesichtsfeldbestimmung des erkrankten linken Auges ergab fast gleichgebliebene Befunde, hingegen zeigte die statische Perimetrie eine allmähliche Entwicklung einer 2° breiten parazentralen Gesichtsfeldinsel, die von einem Ringskotom umgeben war. Nach einer parabulbären Priscolinjektion zeigte sich eine allgemeine Hebung des Profils. Diese Veränderung infolge der Priscolinjektion hielt ungefähr 3 Std an, hierauf stellte sich der frühere Zustand wieder ein. Im weiteren Verlauf der Krankheit kam es langsam zum Verschwinden des peripheren Skotoms. Der zentrale Anteil des Ausfalles erwies sich als hartnäckiger und war auch bei der Entlassung noch nachweisbar; ebenso die Profilsenkung. Der Visus betrug demgemäß nur 6/12 p. Bei einer Kontrolle nach ambulanter Priscoltherapie nach 2 Monaten ergab die statische Perimetrie beiderseits das gleiche Bild. Die Papille war nun deutlich abgeblaßt.

Zum Unterschied von den vorhergehenden Fällen war bei dem zuletzt erwähnten Fall das Skotom ausgedehnter. Die Ringform des Skotoms entwickelt sich erst in der Heilungsphase und verlief direkt durch die Macula.

Patient R. M., 35 Jahre alt, wurde seit 3 Monaten wegen unklarer Beschwerden behandelt. Subjektiv bestanden leichte ziehende Schmerzen entlang der linken Schläfe bis zum Hinterkopf. Wegen Zunahme der Beschwerden in den letzten 3 Tagen wurde der Patient zur stationären Behandlung eingewiesen. Die temporale Papillenhälfte des linken Auges erschien blässer als normal; der vordere und hintere Bulbusabschnitt waren sonst unauffällig. Der Visus betrug rechts (—1,0 C 180°) 6/12 J 2, links (—1,0 C 180°) 6/6 p. Die topographische Perimetrie des rechten Auges ergab der Amblyopie entsprechende Verhältnisse, während links ein unterhalb des Zentrums gelegenes Skotom mit Marke 1/3 nachzuweisen war. Die statische Perimetrie zeigte ein über das Zentrum reichendes Ringskotom mit der größten Ausdehnung nach unten (Abb. 1). Die allgemeine Durchuntersuchung ergab keine pathologischen Befunde. Die Therapie mit Priscol parabulbär, Vitaminen B_1 und

B_{12}, sowie Milchinjektionen wurde eingeleitet. Während der Behandlungszeit schien das Skotom kleiner zu werden und wanderte nach oben. Der Visus blieb unverändert. Mit Hilfe des statischen Gesichtsfeldes war eine Verschlechterung nachweisbar. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich zunächst auch der Visus auf 6/18 p., während das topographische Gesichtsfeld unverändert blieb. Bei gleichbleibender Skotombreite hob sich dann zunächst das Profil. Nach weiteren 12 Tagen fiel eine schmale parazentrale Gesichtsfeldinsel in der Mitte des Skotoms auf und ergab wieder das Bild des Ringskotoms. Im Verlauf der weiteren ambulanten parabulbären Priscoltherapie kam es allmählich zu einer allgemeinen Hebung und Normalisierung des Profils bis auf eine temporale Senkung. Der Visus betrug 6/6 p. Auch in diesem Fall konnten wir die Verschlechterung bzw. Besserung nur mittels der statischen Perimetrie feststellen.

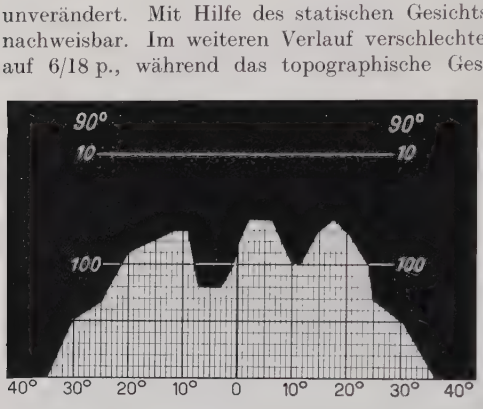


Abb. 1. Patient R. M. Darstellung eines typischen Ringskotoms

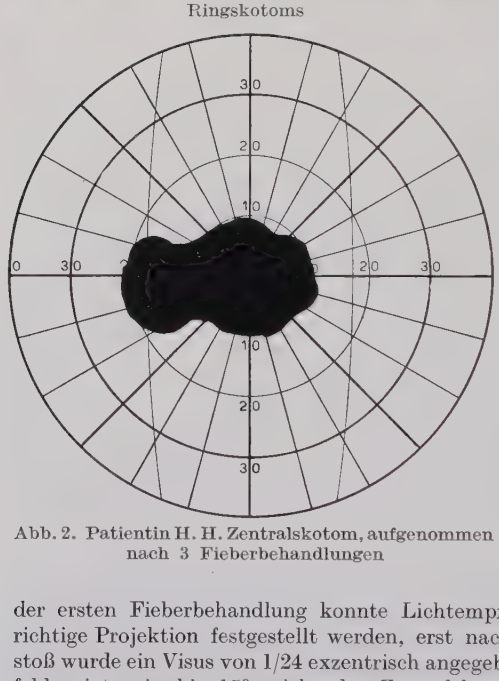


Abb. 2. Patientin H. H. Zentralskotom, aufgenommen nach 3 Fieberbehandlungen

Patientin H. H., 37 Jahre, klagte über eine plötzliche Sehverschlechterung bis zur Amaurose links. Der Visus rechts betrug bei der Aufnahme 6/4 p. J 1. Vorderer und hinterer Bulbusabschnitt beider Augen waren ohne pathologische Veränderungen. Diagnose: Akute retrobulbäre Neuritis links. Die Durchuntersuchung ergab außer beherdeter Zähne keine pathologischen Befunde. Die Therapie wurde mit parabulbären Priscolinjektionen, Vitamin B-Komplex mit Vitamin B_{12} in hoher Dosierung und Fieberbehandlung mit Milchinjektionen eingeleitet. Nach der ersten Fieberbehandlung konnte Lichtempfindung, nach weiteren 10 Tagen richtige Projektion festgestellt werden, erst nach dem dritten künstlichen Fieberstoß wurde ein Visus von 1/24 exzentrisch angegeben. Das topographische Gesichtsfeld zeigte ein bis 15° reichendes Zentralskotom (Abb. 2). Mit der statischen Perimetrie (16 mm² Marke) konnte in der Ebene von 180° nur ein Gesichtsfeldrest registriert werden (Abb. 3). Im weiteren Verlauf stellte sich im temporalen Anteil eine knapp vor dem Zentrum abfallende Gesichtsfeldinsel ein. Schließlich betrug der Visus 6/36, die Papille erschien deutlich blässer. Während der weiteren Behandlung mit Priscol parabulbär kam es zum Auftauchen einer parazentralen Gesichtsfeldinsel und Bildung eines über das Zentrum gehenden Ringgrabens (Abb. 4).

Patientin G. M. 36 Jahre, bemerkte innerhalb eines Tages einen Visusverfall links (Fingerzählen vor dem Auge). Das rechte Auge war mäßig amblyopisch (6/18). Die Fundi waren unauffällig. Zu Beginn der Behandlung war im Bereich der Netzhautmitte des erkrankten linken Auges in der Ausdehnung von 20—30° ein Skotom nachweisbar. Besonders auffallend war die starke Depression der

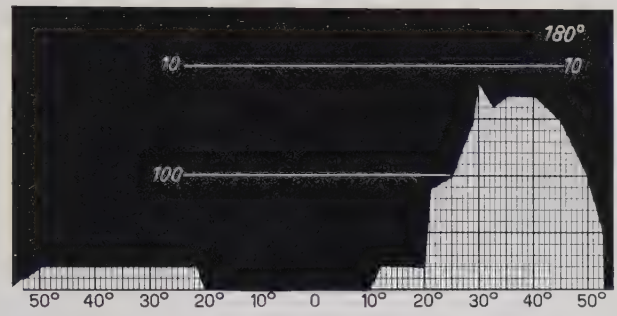


Abb. 3. Patientin H. H. Statisches Gesichtsfeld im Schnitt von 180°, aufgenommen gleichzeitig mit Abb. 2

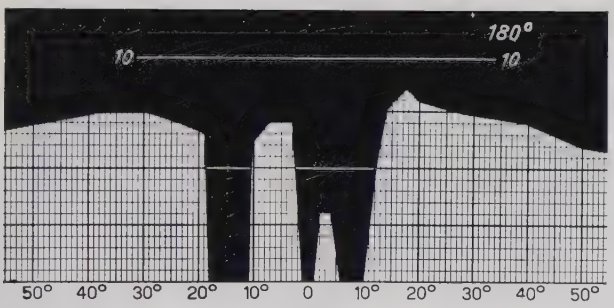


Abb. 4. Patientin H. H. Herstellung einer parazentralen Gesichtsfeldinsel, wodurch ein Ringskotom entsteht

noch verbleibenden Gesichtsfeldreste, obgleich die Gesichtsfelder mit der lichtstärksten und größten Marke bestimmt wurden. Die allgemeine Durchuntersuchung verlief negativ. Unsere Therapie bestand in parabulbären Priscolinjektionen und Cortrilinjektionen sowie Fiebertherapie und Injektionen von Vitamin B_{12}. Schon nach 5 Tagen wurde das Zentralskotom deutlich kleiner. Im weiteren Verlauf war die Mitte noch immer stark deprimiert, von dem Zentralskotom blieb jedoch nur ein Parazentralskotom übrig. Nach der Entlassung kam es nach Behandlung mit parabulbären Priscolinjektionen zu einer allmählichen Visusbesserung bis 6/12 p. J 2 sowie zu einer Elevation der Mitte; das tiefe Parazentralskotom blieb jedoch bestehen.

Patientin G. P., 18 Jahre, wurde wegen einer retrobulbären Neuritis bei Encephalitis disseminata aufgenommen. Die Encephalitis disseminata bestand seit einem halben Jahr, die Sehbeschwerden seit 2 Wochen. Bei der Aufnahme betrug der Visus rechts 2/60 exzentrisch, links war der Visus mit 6/5 p. J 1 normal. Auch hier fiel zuerst die allgemeine, zentral besonders stark ausgeprägte Depression auf. Das Ringskotom kam in einem Schnitt bei 90° besonders deutlich zur Geltung, da hier der blinde Fleck nicht zur Darstellung gelangt und das Bild dadurch

weniger kompliziert wirkt. Die Behandlung bestand auch hier in parabulbären Priscolinjektionen, Vitaminen, Cortril und künstlichen Fieberstößen. Die Gesichtsfelder nach einer Woche zeigten schon eine deutliche Besserung; man sah eine deutliche Elevation der Mitte sowie eine wesentliche Abflachung des Ringskotoms. Schließlich konnte das allmähliche Verschwinden des temporalen Ringskotomanteiles registriert werden, bis es nach 60 parabulbären Priscolinjektionen zur

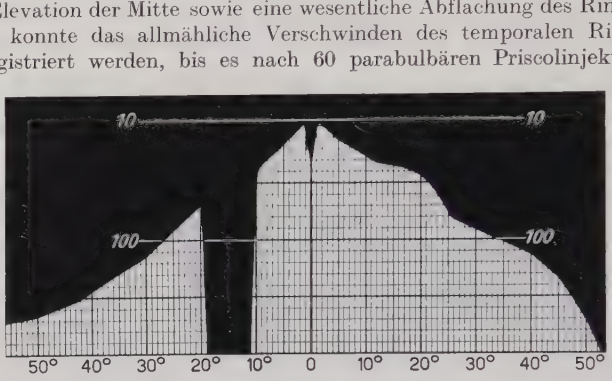


Abb. 5. Patient J. F. Relatives Zentralskotom bei einem Sehvermögen von 6/6

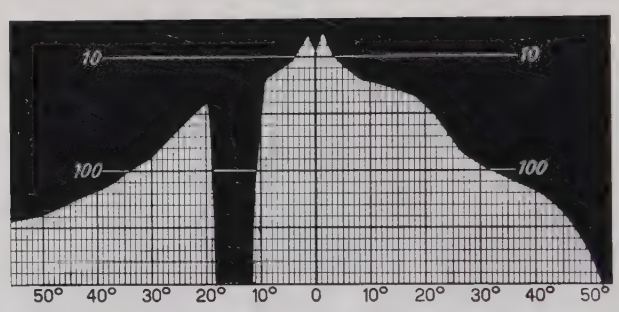


Abb. 6. Patient J. F. Geringe Besserung nach Priscoltherapie

völligen Normalisierung der Mitte kam. Der Visus betrug dann 6/5 p. J 1. Ein kleines, nur mit der statischen Perimetrie nachweisbares Parazentralskotom verursachte der Patientin keine Beschwerden.

Bei einem weiteren Fall (J. F. 20 Jahre), handelte es sich um einen charakteristischen, nicht selten vorkommenden Gesichtsfeldausfall bei einer retrobulbären Neuritis, der eine geringe Visusherabsetzung verursachte. Der Patient wurde wegen des Verdachtes auf retrobulbäre Neuritis eingewiesen. Das statische Gesichtsfeld zeigte eine kaum ausgeprägte Depression des Profils. In der Mitte bestand ein wohl nicht tiefes, aber scharf ausgeprägtes Skotom (Abb. 5). Der Visus betrug 6/6 J 1 m. Die Therapie bestand auch bei diesem Fall in Priscolinjektionen und Fieberbehandlung, wodurch eine Elevation des Profils erreicht wurde. Das Zentralskotom wurde wohl etwas seichter, blieb jedoch durch längere Zeit hindurch hartnäckig bestehen. Nach 2 Monaten ambulanter Priscolinjektionen sah man eine normale Profilhöhe bis auf ein kleines Zentralskotom (Abb. 6); das Sehvermögen betrug 6/6 J 1.

Patientin M. H., 40 Jahre, bemerkte seit 5 Tagen eine Sehverschlechterung links. Neurologisch bestand eine multiple Sklerose. Der Visus rechts betrug mit Korrektur 6/5 J 1, links Fingerzählen 30 cm exzentrisch, Farben negativ. Die statische Perimetrie zeigte nur periphere Gesichtsfeldreste mit ausgeprägter Depression. Unter

der Therapie mit parabulbären Priscolinjektionen und Vitaminen B_1 und B_{12}, sowie nach einmaliger Fieberbehandlung mit Milchinjektionen kam es zu einer mäßigen Profilhebung und einer Verkleinerung des Zentralskotoms. Unter der der Fortsetzung dieser Therapie wurde nach 2 Wochen eine wesentliche Besserung des Zustandes erreicht mit dem Auftreten einer zentralen Sehinsel; der Visus besserte sich auf 2/36. Die Patientin wurde in ambulante Behandlung entlassen und erhielt weiterhin parabulbäre Priscolinjektionen. Einen Monat nach der Entlassung war die Profilhöhe beinahe normal, die Patientin las 6/12 J 2, es bestand jedoch ein tiefes Parazentralskotom. Während der weiteren ambulanten Behandlung kam es nach 4 Monaten zu einer völligen Restitution des Visus mit 6/6 J 1. Die statische Perimetrie ergab noch ein kleines Parazentralskotom, das der Patientin keinerlei Beschwerden verursachte.

Auf Grund unserer Untersuchungen glauben wir annehmen zu dürfen, daß die statische Perimetrie nicht nur zur Veranschaulichung der Resultate der topographischen Bewegungsperimetrie dient, sondern auch besser das pathologische Geschehen darstellt, wie dies an Hand der Beschreibung einiger Fälle mit einer retrobulbären Neuritis gezeigt werden konnte. Der Verlauf der Erkrankung wie auch die Wirkung der Therapie kann mit Hilfe dieser Methode besser erkannt werden.

Zusammenfassung

Mit Beispielen über Beobachtungen bei Fällen mit einer retrobulbären Neuritis wird auf die Bedeutung der statischen Perimetrie als wesentliche Ergänzung der topographischen Perimetrie hingewiesen. Abgesehen von der Objektivierung der Befunde kann man Regelmäßigkeiten im Krankheitsverlaufe aufzeigen und frühzeitig den wahrscheinlichen Verlauf des Prozesses erkennen bzw. die Prognose stellen.

Literatur

Fanta, H.: Die Wirkung des Priscols auf das gesunde und kranke Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **149**, 199—211 (1949).

Harms, H.: Diagnostische Bedeutung der Gesichtsfelduntersuchung. Augenheilkunde in Klinik und Praxis. Stuttgart: Ferdinand Enke 1958.

Kask, H.: Beobachtungen über den Verlauf der retrobulbären Neuritis. 4. Verh. Österr. Ophthalm. Ges. 1959, S. 176—181.

Lauber, H.: Das Gesichtsfeld. München, Berlin u. Wien: J. F. Bergmann u. Springer 1944.

Siedek, H.: Schock und Kollaps. Dtsch. Arch. klin. Med. **30**, 197—202 (1937).

Dr. H. Kask, Augenabteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien III (Österreich)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 120—132 (1961)

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Wien (Suppl. Leiter: Doz. Dr. H. Moritsch) und der I. Univ.-Augenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Das celluläre Geschehen am Limbus der Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation unter Einwirkung von Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin und Ecolid

Von

G. Lassman und R. Gittler *

Mit 5 Textabbildungen

Im Verlaufe blander entzündlicher Prozesse, wie sie nach Scarifizierung der Hornhaut auftreten, werden im Bereich des vascularisierten Limbusgebietes neben gesetzmäßig ablaufenden Gefäßreaktionen auch ebensolche Zellreaktionen in mehr oder minder ausgeprägter Form beobachtet. Letztere sind durch die periodisch wiederkehrende Neubildung hauptsächlich perivasculär gelegener basophiler Zellen charakterisiert, die im Überschuß gebildet, in großen Mengen immer wieder zugrunde gehen, während ein kleiner Teil je nach der Phase des entzündlichen Geschehens entweder polymorphkernige eosinophil granulierte oder kleinzellige — lymphocytäre — Elemente zu werden scheinen. Die Differenzierung dieser basophilen Zellen in segmentkernige Elemente ist ebenso wie die Emigration der Leukocyten aus der Strombahn an die erste Phase des Geschehens gebunden, während die Umwandlung in kleinzellige Elemente, zeitlich mit dem Ende der örtlichen Reparationsvorgänge zusammenfallend, mit der zweiten Phase des Auftretens basophiler Zellen verknüpft ist. Das Ausmaß der Zell- und Gefäßreaktion weist bei den einzelnen Versuchstieren gewisse Unterschiede auf, *der gesetzmäßige Ablauf des Geschehens jedoch ist immer erhalten.*

Dieses in mehreren mit verschieden starken Reizen durchgeführten Versuchsserien festgestellte Verhalten der basophilen Zellen (Lassmann) betrachten wir als einen geeigneten Test für das Studium der Wirkung örtlich eingebrachter Substanzen im Rahmen blander Trepanationen. Da im Verlaufe solcher Vorgänge nervösen Einflüssen eine im einzelnen noch nicht restlos geklärte Rolle zukommt, wie dies z. B. bei dem von Bruce beschriebenen Axonreflex der Fall ist, andererseits nervöse Transmittersubstanzen lokal angewendet auch für therapeutische Zwecke Verwendung finden, haben wir zunächst versucht, den Einfluß von Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin bei lokaler Applikation und des Depotganglienblockers Ecolid nach intravenöser Verabreichung im Rahmen blander Entzündungsprozesse nach Trepanation zu untersuchen.

* Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Pischinger, Vorstand des Histolog.-Embryologischen Institutes, für seine Beratung.

Material und Methode

Die Versuche wurden am Kaninchenauge durchgeführt. In je einem Quadranten der Hornhaut wurde in Lokalanaesthesie eine 3 mm im Durchmesser haltende, etwa $^1/_3$ mm tiefe Trepanation gesetzt und die Bulbi in Abständen von $^1/_2$, 1, 2, 5, 10 und 24 Std entnommen. Eine Versuchsserie blieb unbehandelt, bei den anderen wurde jeweils im Abstand von einer halben Stunde Adrenalin, Acetylcholin und Noradrenalin in einer Konzentration von 1:1000 gelöst in Aqua bidest. in den Conjunctivalsack eingetropft. Der Depotganglienblocker Ecolid wurde nach Angaben der Firma CIBA in einer Konzentration von 3 γ/kg Körpergewicht alle 8 Std intravenös verabreicht. Die p_H-Werte der einzelnen Lösungen waren für Adrenalin 7,0, Acetylcholin 5,4 und Noradrenalin 3,0. Die nach der Entnahme durch einen Medianschnitt eröffneten Bulbi wurden in neutralem Formaldehyd 1:10 fixiert. Der Limbusbereich und jeweils ein Quadrant der Hornhaut wurden entnommen, in Flachschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin und Giemsa-Farbstoff gefärbt.

Bei zwei weiteren Serien wurden nur die ersten drei Untersuchungswerte bis zur 2. Stunde, einmal nur nach Trepanation und einmal bei gleichzeitiger Verabreichung von Acetylcholin untersucht. Dabei wurden vom Limbusbereich nach Abtragung der Epithelschichte Abklatschpräparate gewonnen und das übrige Material in der gleichen Art wie beschrieben behandelt.

Besprechung der Ergebnisse

Veränderungen an der Trepanationsstelle

Die Applikation der eingebrachten Stoffe scheint keinen wesentlichen Einfluß auf die Reparation der gesetzten Wunde auszuüben. Die Epithelisierung der Wundränder und der teilweise Verschluß der Wunde ist nach 24 Std in allen Fällen erreicht. Die Veränderung der im Wundbereich liegenden Hornhautkörperchen setzt nach Applikation von Adrenalin und Noradrenalin etwas verzögert ein. Die gesetzmäßig nach 5—6 Std auftretende massive lokale Leukocytenansammlung im Wundbereich ist bei Adrenalinverabreichung erst in der 10. Stunde festzustellen, während nach Ecolid-Gabe in keinem Untersuchungswert eine ausgeprägte Ansammlung solcher Zellen auftrat.

Veränderungen im vascularisierten Limbusbereich

Das bereits eingangs beschriebene gesetzmäßige Verhalten der basophilen Zellen, ihre an bestimmte Phasen gebundene Umwandlungstendenz und die innerhalb der ersten 2 Std nach dem Eingriff stattfindende Emigration der Leukocyten ist, wie aus Abb. 1 hervorgeht, auch in unserem Kontrollversuch erhalten. Im Rahmen des Studiums der Einwirkung verschiedener Stoffe auf die Zell- und Gefäßreaktion im Bereich des vascularisierten Limbusgebietes müssen demnach zwei Faktoren besonders beachtet werden:

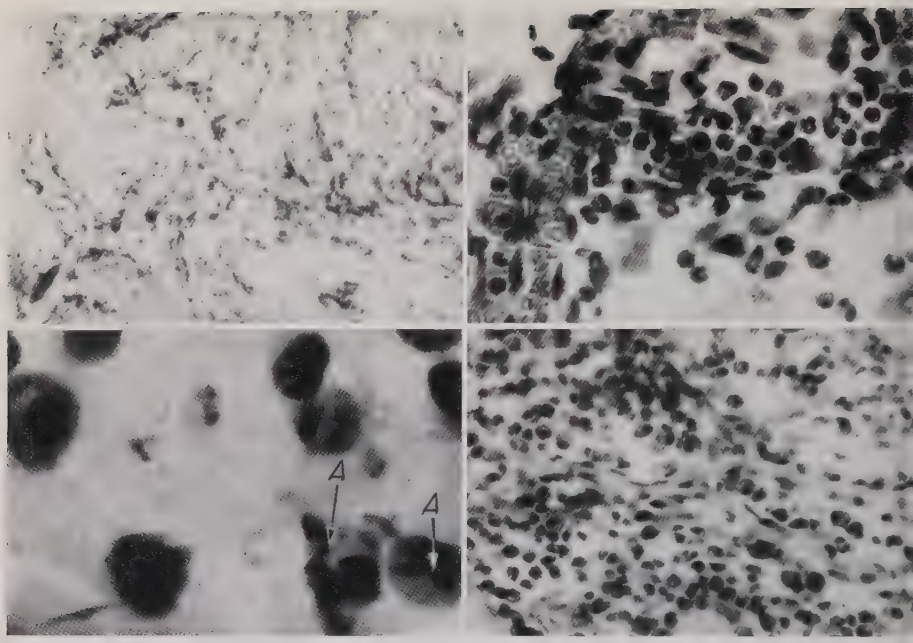


Abb. 1a—d. Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation (Flachschnitt Limbusregion). a Eine hal Stunde nach dem Eingriff: weitgestellte Gefäße und Bildung basophiler Zelle aus den Adventiti zellen und im umgebenden Bindegewebe. b Basophile Rundzellen im perivasculären Bindegeweb deren Kerne vereinzelt eine beginnende Segmentierung zeigen (*A*). c Emigration der Leukocyten a den erweiterten Capillaren und der postcapillaren venösen Strombahn eine Stunde nach dem Eingri d Neuerliche Ausbildung basophiler Rundzellen um die erweiterten, von Erythrocyten durchströmt Capillaren und postcapillaren Venen 24 Std nach dem Eingriff. Färbung: Giemsa; Photo: Reiche Zetopan a VP 341/58 Optik 12 × 8:1; b VP 341/58 Optik 12 × 100:1; c VP 349/58 Optik 8 × 40: d VP 346/58 Optik 5 × 40:1

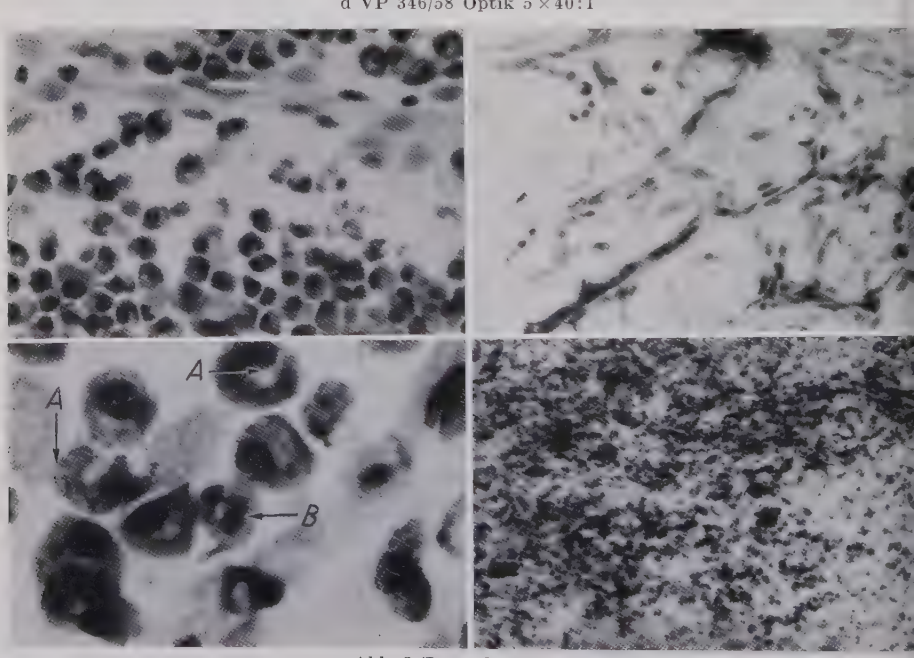


Abb. 2 (Legende s. S. 123)

1. der Ablauf des gesetzmäßigen Auftretens basophiler Zellen und ihre an bestimmte Zeiten gebundene Tendenz zur Differenzierung;

2. die Emigration von Leukocyten aus der Strombahn.

ad 1. Das gesetzmäßige Verhalten der basophilen Rundzellen erfährt im Zuge unserer Versuche signifikante Veränderungen. Nach Verabreichung von Adrenalin und Acetylcholin ist der gesetzmäßige Ablauf der Bildung basophiler Zellen erhalten. Sie werden jedoch sowohl inerhalb der ersten als auch in der zehnten Stunde in einer viel größeren Menge gebildet (Abb. 3 und 4). Noradrenalin und Ecolid hingegen führen zu einer deutlichen zeitlichen Verschiebung des Auftretens dieser Zellen. Nach Noradrenalin treten die ersten basophilen Zellen in geringem Umfang nach 2 Std auf und werden in der 10. Std noch einmal in größerer Zahl gebildet, fehlen hingegen nahezu vollständig in allen anderen untersuchten Stundenwerten (Abb. 3). Nach Ecolid finden wir sie in der 1. und 5. Std, während sie in allen übrigen Stundenwerten ebenfalls nahezu vollständig fehlen.

Die Tendenz zur Kernsegmentierung der basophilen Elemente ist nach Adrenalingaben in der ersten halben Stunde erhalten (Abb. 2b), hingegen nach Noradrenalin und Ecolid in keinem entsprechenden Untersuchungswert zu finden. Dagegen führt die lokale Applikation von Acetylcholin zu einer außerordentlichen Steigerung der Kernsegmentierung, wobei die Kerne der in der ersten und zweiten Phase gebildeten basophilen Zellen insbesondere perivasculär zu langen fädigen plasmalosen Elementen ausgezogen werden, die schließlich in einzelne Chromatinbröckel zerfallen und resorbiert werden (Abb. 4a und b). In der 5. Std finden sich zwar zahlreiche basophile Rundzellen, aber auch deren Kerne zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Segmentierung und zerfallen in einzelne kleine Chromatinbröckel, wobei gleichzeitig das Plasma der Zellen seine Färbbarkeit verliert und die Zellen zugrunde gehen (Abb. 4c).

Ebenso wie die Steigerung der Kernsegmentierung wird auch die Bildung eosinophiler Granula im Plasma dieser Zellen innerhalb der ersten 5 Std im Zuge der örtlichen Acetylcholineinwirkung erheblich vermehrt. Darüber hinaus treten eosinophile Granula unter der Acetylcholinwirkung zum gleichen Zeitpunkt auch im Plasma einzelner undifferenzierter Bindegewebszellen und Epithelzellen auf.

Abb. 2a—d. Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation und lokaler Applikation von Adrenalin 1:1000 in halbstündigem Intervall (Flachschnitt Limbusregion). a Ausbildung basophiler Rundzellen um die erweiterten, von Erythrocyten durchströmten Capillaren und postcapillaren Venen $^1/_2$ Std nach dem Eingriff. b Detail aus A: einzelne basophile Rundzellen zeigen eine deutliche Segmentierung der Kerne (*A* und *B*). c Eng gestellte Gefäße im praktisch zellfreien Gewebe 1 Std nach dem Eingriff. d Neuerliche Ausbildung zahlreicher basophiler Rundzellen perivasculär um die erweiterten, von Erythrocyten durchströmten Capillaren und Venen nach 10 Std. Färbung: Giemsa; Photo: Reichert-Zetopan a VP 347/48 Optik 5×40:1; b VP 347/58 Optik 8×100:1; c VP 348/58 Optik 5×40:1; d VP 352/58 Optik 8×10:1

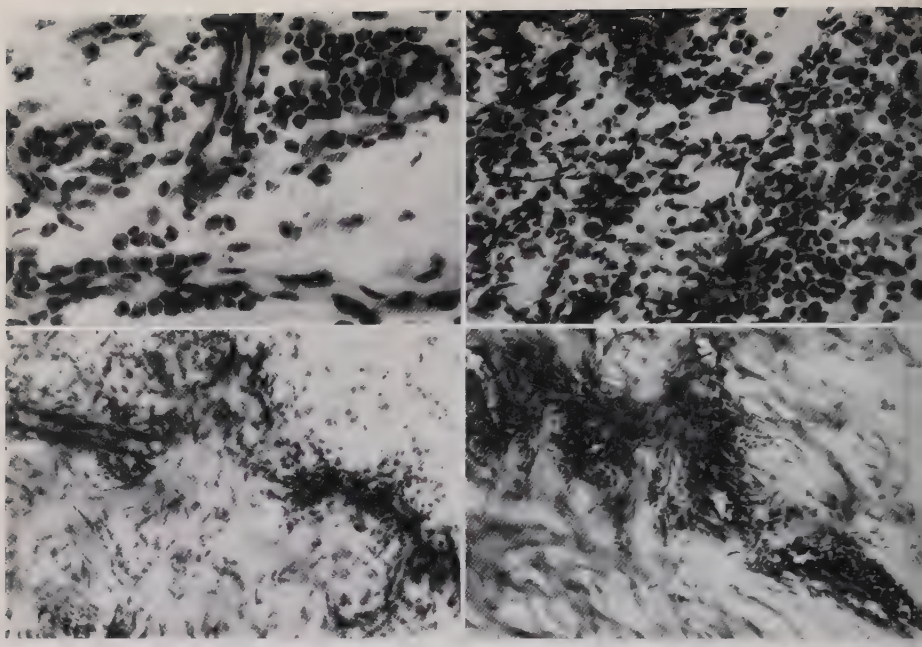


Abb. 3a—d. Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation und lokaler Verabreichung von Noradrenali 1:1000 in halbstündigem Intervall (Flachschnitt Limbusregion). a Erstes Auftreten basophiler Rund zellen um die kontrahierten Gefäße 2 Std nach dem Eingriff. b Emigration der Leukocyten aus de enggestellten Gefäßen 5 Std nach dem Eingriff. c Ausbildung zahlreicher basophiler Rundzelle in der 10. Stunde nach dem Eingriff. d Emigration von Leukocyten aus den erweiterten, thrombus artig mit Leukocyten gefüllten Gefäßen und Einwanderung in das umgebende Gewebe 24 Std nac dem Eingriff. Färbung: Giemsa; Photo: Reichert-Zetopan a VP 231/59 Optik 8×40:1; b VP 232/5 Optik 8×10:1; c VP 233/59 Optik 5×40:1; d VP 234/59 Optik 8×10:1

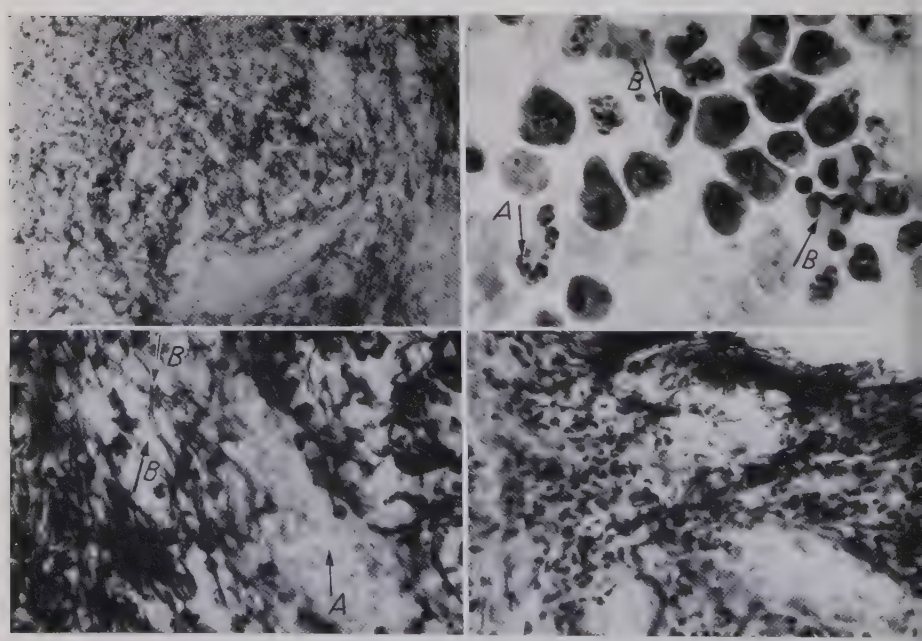


Abb. 4 (Legende s. S. 125)

So ist es möglich, bereits nach 2 Std die Umwandlung zahlreicher basophiler Zellen zu segmentkernigen eosinophil granulierten Elementen festzustellen (Abb. 5).

Die Tendenz zur Ausbildung kleinzelliger Elemente wurde durch keinen der eingebrachten Stoffe gefördert.

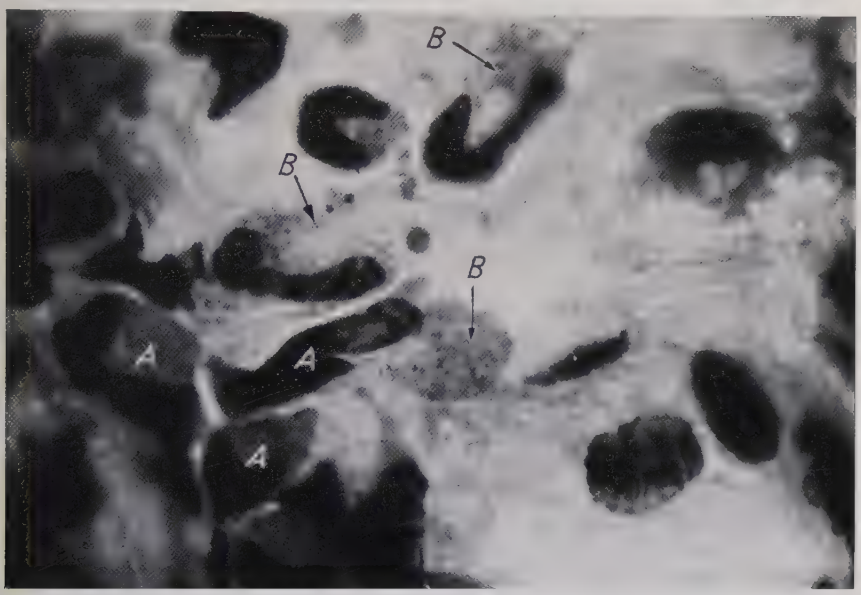


Abb. 5. Kaninchenhornhaut 2 Std nach blander Trepanation und Einbringen von Acetylcholin 1:1000 im Intervall von $^1/_2$ Std (Limbusregion). Aus Adventitiazellen eines Gefäßes hervorgehende basophile Rundzellen (*A*) mit deutlicher Kernpolymorphie und beginnender eosinophiler Granulierung des Protoplasma (*B*). Färbung: Giemsa; Photo: Reichert-Zetopan; Optik 8×100:1

Die Wirkung der eingebrachten Stoffe auf die Gefäße entsprach den bereits bekannten Tatsachen. Sie konnte sowohl in der Lebendbeobachtung photographisch festgehalten als auch im histologischen Präparat beobachtet werden.

Abb. 4a—d. Kaninchenhornhaut nach blander Trepanation und lokaler Applikation von Acetylcholin 1:1000 in halbstündigem Intervall (Flachschnitt Limbusregion). a Ausbildung zahlreicher basophiler Rundzellen um die erweiterten Limbusgefäße, deren Kerne zu fädigen Elementen umgewandelt werden, eine Stunde nach dem Eingriff. b Detail aus a: mit Erythrocyten gefülltes Gefäß (*A*), fädige Kernstrukturen (*B*). c Anhäufung zahlreicher Leukocyten und basophiler Rundzellen um die erweiterten Gefäße im perivasculären Bindegewebe 5 Std nach dem Eingriff. Die Kerne beider Zellgattungen zeigen ausgeprägte Tendenz zur Segmentierung und zum Zerfall: *A* eosinophiler gekörnter Leukocyt; *B* Kernpolymorphie in den basophilen Zellen. d Neuerliche Ausbildung basophiler Zellen um die erweiterten Gefäße 10 Std nach dem Eingriff, mit stellenweiser Ausbildung fädiger Kernstrukturen wie in der 1. Std nach dem Eingriff. Färbung: Giemsa; Photo: Reichert-Zetopan a VP 153/59 Optik 8×10:1; b VP 153/59 Optik 8×40:1; c VP 154/59 Optik 8×100:1; d) VP 157/59 Optik 5×40:1

Die constrictorische Wirkung des Noradrenalins war ebenso ausgeprägt (Abb. 3a) wie die erweiternde Wirkung des Acetylcholins (Abb. 4a und b), während die vasoconstrictorische Wirkung des Adrenalins flüchtiger und von Stadien maximaler Erweiterung gefolgt war (Abb. 2a, c). Ecolid führte zu einer ausgeprägten Erweiterung vor allem der capillaren Strombahn, die nur vereinzelt von einer Konstriktion, wie z. B. in der 5. Std, unterbrochen wurde.

Ein Zusammenhang der unterschiedlichen Gefäßreaktionen mit der Ausbildung von basophilen Rundzellen erscheint nur im Rahmen der Noradrenalinwirkung möglich, bei der man das verspätete und zahlenmäßig geringe Auftreten dieser Zellen mit der ausgeprägten vasoconstrictorischen Wirkung in Verbindung bringen kann. Es ist anzunehmen, daß außer der Gefäßreaktion auch noch andere bisher unbekannte Faktoren für die Bildung dieser Zellen und ihre weitere Differenzierung verantwortlich zu machen sind.

ad 2. Ebenso wie die Zellneubildung ist auch die Emigration der Leukocyten in Form eines Durchtretens derselben durch die Capillarwand im Zuge der örtlichen Verabreichung der einzelnen Drogen zeitlich verschieden. Während sie im Kontrollversuch nach einer Stunde in ausgeprägter Form zur Ansicht gelangt und nach 2 Std noch in einzelnen Capillarbezirken festzustellen ist (Abb. 1c), finden wir nach Adrenalinapplikation ein gleiches Verhalten in viel geringerem Ausmaß. Bei Noradrenalinverabreichung ist eine Emigration erst nach 5 Std festzustellen und erreicht im 24 Std-Wert vermutlich als Ausdruck einer Gegenregulation neuerlich ein Ausmaß, wie es in allen anderen Versuchsserien nicht beobachtet werden konnte (Abb. 3b, d). Nach Verabreichung von Acetylcholin kann auch im 2 Std-Wert eine Emigration festgestellt werden, ein Verhalten, das auch im zweiten über 2 Std laufenden Kontrollversuch in gleicher Weise zutage trat. Auffallend ist, daß in dieser Versuchsreihe nach 24 Std eine große Zahl leukocytärer Wanderzellen vorhanden ist, ähnlich wie zum gleichen Zeitpunkt im Noradrenalinversuch. Zum Unterschied von letzterem ist jedoch die Emigration aus den Gefäßen zu diesem Zeitpunkt nicht auszunehmen. Nach Verabreichung des Ganglienblockers Ecolid ist eine Leukocytenemigration in keinem der untersuchten Stundenwerte nachzuweisen.

Diskussion der Befunde

Die von uns verwendeten Zeitwerte für die Entnahme der Bulbi sind willkürlich gewählt. Sie besitzen den Vorteil, daß sie ein reproduzierbares phasenförmiges Auftreten der basophilen Rundzellen und

darüber hinaus in beiden Phasen eine bestimmte Umwandlungstendenz dieser Zellen erkennen lassen.

Es ist anzunehmen, daß auch in den von uns nicht untersuchten, dazwischenliegenden Stundenwerten in wechselnder Zahl immer wieder basophile Zellen ausgebildet werden. Für die Erfassung der Veränderungen im Testobjekt scheinen uns die von uns gewählten Intervalle besonders charakteristisch.

Die Frage der Entstehung der basophilen Rundzelle und ihrer Nomenklatur soll hier — als nicht zum eigentlichen Thema gehörig — nicht diskutiert werden. Alle Beobachtungen ihres Aussehens und ihrer Differenzierung wurden an Hand von Giemsa-Färbungen gewonnen und diese Zellen von uns auch dann als basophile Rundzelle bezeichnet, wenn einzelne oder ein ganzer Zellverband das typische Aussehen von Plasmazellen besitzen.

Die durch einen von uns (Lassmann) bereits früher festgestellte, im Rahmen blander entzündlicher Prozesse an die bis zur 6. Std reichende Phase gebundene Fähigkeit zur Umwandlung in segmentkernige eosinophil granulierte Zellen konnte neuerlich bestätigt werden. Wenn auch solche Zellen mitunter von den aus der Blutbahn stammenden eosinophil gekörnten Leukocyten nicht zu unterscheiden sind, soll damit keinesfalls a priori behauptet werden, daß sie hinsichtlich ihres Zellstoffwechsels in allen Belangen den aus dem Knochenmark stammenden leukocytären Zellen gleichen. Die beiden gemeinsame Peroxydasereaktion gibt hierfür keinen genügenden Aufschluß. Darüber hinaus findet sich eine eosinophile Granulation in diesem ersten Stadium mitunter auch im Plasma undifferenzierter Bindegewebszellen und vereinzelter Epithelzellen. Die eosinophile Granulation beider Zellgattungen unterscheidet sich lediglich distinkt von den mehr tonnenförmigen und wesentlich größeren eosinophilen Granula der aus dem blutbildenden System stammenden „eosinophilen Zellen", die wir in allen unseren Versuchen nur sehr vereinzelt gefunden haben. Unterschiede in der Größe und Färbbarkeit der eosinophilen Granula zwischen ausgewanderten Leukocyten und den histiogenen segmentkernigen Elementen bestehen lichtoptisch auf Grund der Giemsa-Färbung nicht.

Versuche ähnlicher Art, wie wir sie durchgeführt haben, sind nur von wenigen Autoren vorgenommen worden.

Von Ernst (1926) wurden in ähnlichen Zeitintervallen wie von uns in entzündlichen Veränderungen in der Rattenhaut nach lokaler Applikation von 0,2 cm Ol. terebinthinae rect. untersucht. Er konnte dabei die Entstehung der basophilen Zellen aus den Adventitiazellen und Bindegewebszellen beobachten, aber keine

Übergangsformen dieser Elemente zu Leukocyten feststellen. In einem Versuch wurden oxydasepositive Granula in basophilen Zellen aufgedeckt, ein Befund, den Ernst folgendermaßen kommentiert: „Sie können in verschiedener Weise gedeutet werden" (S. 257). Ein phasenförmiges Auftreten basophiler Zellen wird von ihm beschrieben, jedoch nicht weiter hervorgehoben, was nicht verwunderlich ist, da die Applikation von Ol. terebinthinae zur lokalen Absceßbildung führt. Die lokale Wirkung von Acetylcholin nach einmaliger subcutaner Verabreichung wurde erstmalig 1943 von Heinlein untersucht. Die Emigration von Leukocyten fand bereits nach 30 min statt. Zum gleichen Zeitpunkt waren im Gewebe auch Lymphocyten und Histiocyten vorhanden. Im Vergleich mit anderen Substanzen fand der Autor, daß die Veränderungen nach Terpentin anfangs gleich, jedoch von längerer Dauer seien, Histamin und Acetylcholin in gepufferten Lösungen zeigten den gleichen Effekt. Die Puffer allein erwiesen sich als völlig wirkungslos, woraus der Schluß gezogen wird, daß die Säuerung im Entzündungsgebiet eher als Folge denn als Ursache anzusehen ist. Darüber hinaus vermutet Heinlein, daß die Deliberierung dieser Stoffe erst zur Freisetzung anderer im Gewebe führt, welche für die Wirkung verantwortlich zu machen sind. Von Hong, Cibis und Constant (1957) wurde der Effekt von „iodoacetic acid" bei entzündlichen Prozessen nach lokaler Applikation von Terpentin in die Hornhaut untersucht. Dabei ließ sich zeigen, daß die nach 6 Std im Wundbereich auftretende leukocytäre Infiltration nach Terpentin durch intravenöse Gaben von 30—70 mg/kg einer 1%igen Lösung von I. A. A. verhindert werden konnte, während eine subconjunctivale Applikation des gleichen Stoffes diesen Effekt nicht zeitigte. Der Wirkungsmechanismus im Zuge der intravenösen Applikation konnte nicht geklärt werden, ebenso wurde keine Beschreibung der Zellveränderung im Limbusbereich von den Autoren gegeben.

Weimar, V., untersuchte den Einfluß von örtlich (Rattencornea) applizierter Salicylsäure und Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor. Beide verhindern bei örtlicher Verabreichung in den ersten 2 Std die nach blander Scarifizierung in der 6. Std auftretende ausgeprägte Leukocytenansammlung an der Incisionsstelle. Ein gleicher Effekt konnte durch die lokale Verabreichung des Sojabohnen-Trypsin-Inhibitors zwischen der 2.—4. und 4.—6. Std nach dem Eingriff erzielt werden. Aus den Versuchsergebnissen wird geschlossen, daß proteolytische Enzyme während entzündlicher Prozesse aktiviert werden und eine proteolytische Aktivität zur Emigration der polymorphkernigen Elemente in den Wundbereich führt. Nach Ansicht der Autorin scheinen die Versuche auch zu zeigen, daß zwei verschiedene Stadien der proteolytischen Aktivität im zeitlichen Ablauf der Invasion polymorphkerniger Elemente eine Rolle spielen. Leider wurden von der Autorin die Veränderungen an den Limbusgefäßen nicht dargestellt.

Zbinden (1958) fand nach subcutaner Applikation von Serotonin (5 Hydroxytryptamin) bei Ratten nach einer Stunde eine akute Schwellung und Rötung, ödematöse Durchtränkung der Subcutis sowie Verquellung der kleinen Gefäße und der Basalmembran — jedoch praktisch keine Leukocytose.

Ein Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit jenen der angeführten Autoren ist wegen der Verschiedenheit der verwendeten Stoffe und ihrer Anwendung nicht einfach. Es fällt jedoch auf, daß die Verabreichung des Depotganglienblockers Ecolid hinsichtlich der zwischen der 5. bis 6. Std auftretenden lokalen Leukocytenansammlung an der Trepanationsstelle zu Ergebnissen führt, wie sie von Weimar mit Salicyl-

säure und Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor bei Verabreichung in den ersten 2 Std, und mit letzterem auch in der 4.—6. Std erzielt werden konnten. Darüber hinaus wurde der gleiche Effekt von Hong, Cibis u. Constant durch intravenöse Gaben von „iodoacetic acid" beobachtet. Die Wirkungsweise dieser Stoffe konnte von den Autoren nicht geklärt werden. Eine Beobachtung der Veränderungen an den Limbusgefäßen wurde nicht vorgenommen. In unserem Versuch zeigt sich, daß eine nennenswerte Emigration von Leukocyten aus der Blutbahn nicht stattfindet und darüber hinaus auch die in der 1. und 5. Std auftretenden basophilen Zellen keine Segmentierung der Kerne oder Ausbildung eosinophiler Granula im Plasma erkennen lassen, somit auch aus den örtlichen histiogenen Zellen keine segmentkernigen eosinophil granulierten Zellen entstehen. Auf diese bisher unbekannte Wirkung des Ganglienblockers Ecolid soll zu einem späteren Zeitpunkt näher eingegangen werden.

Ein Vergleich unseres Versuches mit Acetylcholin und den von Heinlein erstmalig mit dem gleichen Stoff durchgeführten ist ebenfalls schwierig, da letzterer die Droge im Rahmen seiner Experimente lediglich einmal am Beginn des Versuches verwendete, während wir sie, um eine Dauerwirkung zu erzielen, alle 30 min lokal während der ganzen Versuchsdauer eingebracht haben. Dadurch wurde die bisher unbekannte Wirkung im Sinne der vermehrten Tendenz zur Segmentierung der Kerne und die Ausbildung einer eosinophilen Granulierung des Plasmas der basophilen wie auch der noch wenig differenzierten Bindegewebs- und einzelner Epithelzellen zur Ansicht gebracht. Diese im Bindegewebe des Limbusbereiches festzustellende Umbildung der Zellen, die in geringerem Ausmaß auch nach blander Scarifizierung vorhanden ist, tritt in ihrem zeitlichen Ablauf konform mit der Bildung leukocytärer Elemente im Knochenmark auf.

Der zeitliche Ablauf der Ausbildung basophiler Rundzellen in unseren Versuchen deckt sich in den ersten 5 Std mit jenen Befunden, die von Ernst (1926) bei lokaler Verwendung von Ol. terebinthinaae beschrieben wurden. Der gesetzmäßige Verlauf dieses Vorganges konnte von Ernst jedoch nicht festgestellt werden, da in seinen Versuchen eine lokale Absceßbildung auftrat, die, anderen Bedingungen folgend, diesen Ablauf der Zellbildung nicht in der gleichen Art zur Ansicht brachte. Eine gewisse Übereinstimmung mit unseren Befunden hinsichtlich des Auftretens basophiler Zellen findet sich auf Grund seiner Beschreibung bis zur 6. Stunde.

Auf die in zahlreichen Arbeiten niedergelegten Ansichten von Busse-Grawitz und Freund braucht hier nicht eingegangen zu werden, weil wir sowohl die Emigration der Leukocyten aus der Blutbahn darstellen

konnten als auch die Bildung segmentkerniger, fallweise eosinophil gekörnter Elemente aus Gewebezellen ableiten konnten. Eine Bildung dieser Elemente aus nicht zelligen Gewebsanteilen, wie sie von Busse-Grawitz als gegeben angenommen wird, war nicht festzustellen.

Wir betrachten die Fähigkeit der Mesenchymzelle, im Zuge entzündlicher Prozesse im Überschuß ein hochaktives Element, die basophile Rundzelle mit der Möglichkeit zur weiteren Differenzierung in eine segmentkernige eosinophil granulierte und eine kleinzellige lymphocytäre Zelle, zu bilden, als eine *embryonale Potenz der Mesenchymzelle.* Da es uns gelungen ist, im Rahmen einer blanden Trepanation die Bildung dieser Zellen aufzuzeigen, die Ausbildung segmentkerniger eosinophil granulierter Zellen durch lokale Applikation von Acetylcholin zu fördern, stellen unsere Ergebnisse eine Bestätigung der von Coronini vor Jahren geäußerten Gedankengänge zum gleichen Thema dar. Damit decken sich unsere Ansichten hinsichtlich Entstehung und Differenzierung der basophilen Rundzellen im Rahmen der geschilderten Veränderungen auch mit jenen von v. Möllendorff und seiner Schüler.

Zusammenfassung

Das im Zuge blander Trepanierungen gesetzmäßige Auftreten basophiler Rundzellen und die an bestimmte Zeiten gebundene Tendenz dieser Zellen zur Ausbildung segmentkerniger, fallweise eosinophil gekörnter und kleinzelliger lymphocytärer Elemente wurde als Test für das Studium der Wirkung örtlich oder intravenös applizierter Substanzen benützt.

Nach Setzung von je einer Trepanationswunde in einem Quadranten der Hornhaut wurde im 30 min-Intervall Acetylcholin, Adrenalin und Noradrenalin 1:1000 in den Conjunctivalsack eingetropft bzw. ein Depotganglienblocker (Ecolid) intravenös in achstündigem Intervall verabreicht. Dabei konnten folgende Veränderungen beobachtet werden:

1. Die Einbringung der angewendeten Substanzen hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Epithelisierung und den Verschluß der Wundränder. Lediglich die Aktivierung der ortsständigen Hornhautkörperchen tritt nach Adrenalin und Noradrenalin verzögert ein, und die gesetzmäßig in der 5.—6. Std auftretende lokale Leukocytenansammlung ist in der 5. und in den folgenden Stunden nach Ecolid-Gaben nur in sehr geringem Umfang festzustellen.

2. Nach Adrenalin und Acetylcholingaben werden ohne zeitliche Verschiebung basophile Rundzellen in der ersten und zweiten Phase in großen Mengen gebildet. Nach Noradrenalin zeigt sich vermutlich infolge der ausgeprägten vasoconstrictorischen Wirkung und nach Ecolid aus noch näher zu untersuchenden Gründen eine zeitliche Verschiebung und

zahlenmäßige Verminderung in der Ausbildung basophiler Rundzellen.

3. Im Zuge der Acetylcholinapplikation sind zwei signifikante Wirkungen festzustellen:

a) Eine ausgeprägte Tendenz zur Kernpolymorphie der basophilen Zellen, die zur Ausbildung fadenförmiger Kernelemente bei den in der ersten und zweiten Phase gebildeten basophilen Zellen führt.

b) Die Förderung der Bildung eosinophiler Granula im Plasma der basophilen Zellen und vereinzelt auch im Plasma von nichtdifferenzierten Bindegewebs- und Epithelzellen. Ein Vorgang, der in der ersten mit Leukocyten-Emigration verbundenen Phase eintritt.

4. Die in der 1. und 2. Std eintretende Emigration erährt durchf Adrenalin und Acetylcholin keine zeitliche Verschiebung, tritt nach Noradrenalingaben erstmalig in der 5. Std und in großem Ausmaß nach 24 Std auf und ist nach Ecolid-Applikation in keinem der untersuchten Stundenwerte festzustellen.

5. Durch keinen der verwendeten Wirkstoffe wurde die Tendenz zur Ausbildung kleinzelliger Elemente gefördert.

6. Die Wirkung des Acetylcholins ermöglicht es, die bereits vorher beobachtete Ausbildung segmentkerniger eosinophil granulierter Zellen aus den basophilen Rundzellen neuerlich zu bestätigen. Die histiogenen Elemente und die aus der Blutbahn stammenden Leukocyten zeigen eine positive Peroxydasereaktion. Inwieweit sie andere gemeinsame Eigenschaften besitzen, ist unbekannt. Die im Rahmen blander entzündlicher Prozesse auftretende, im Überschuß erfolgende Ausbildung basophiler Rundzellen und ihre an bestimmte Phasen gebundene Differenzierung wird als Ausdruck einer primären plurivalenten Potenz des Bindegewebes angesehen.

Literatur

Busse-Grawitz, P.: Experimentelle Grundlagen zu einer modernen Pathologie. Basel: Benno Schwabe & Co. 1946.

Coronini, C.: Die Pathologie der Entzündung vom Standpunkte der embrionalen Aktivierung der Mesenchymzellen. Virchows Arch. path. Anat. **297**, 523 (1936).

Ehrich, W. E.: Die Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Ernst, P.: Über die ersten Stunden der Entzündung. Beitr. path. Anat. **75**, 229 (1926).

Friend, F.: Zur Geschichte der Wanderzellen. Wien. med. Wschr. **108**, 1061 (1958).

Heinlein, H.: Entzündung und körpereigene Wirkstoffe. Beitr. path. Anat. **108**, 58 (1943).

Hong, S. M., P. A. Cibis and M. Constant: Effects of iodoacetic acid on ocular inflammatory responses. A.M.A. Arch. Ophthal. **58**, 632 (1957).

Lassmann, G.: Über die Entstehung von Leukozyten aus Hornhautkörperchen. Mikroskopie **13**, 373 (1959).
— Die Zellreaktion an den Limbusgefäßen der Kaninchenhornhaut nach blander Skarifizierung. Ophthalmologica (Basel) **139**, 142 (1960).
Möllendorff, W. v.: Bindewebsstudie. V. Die Ableitung der entzündlichen Gewebsbilder aus einer den Bindegeweben gemeinsamen Zellbildungsfolge. Z. Zellforsch. **6**, 151 (1927).
— Bindegewebsstudie. VI. Die Wirkung künstlicher Höhensonnenbestrahlung auf das subcutane Bindegewebe der weißen Maus. Z. Zellforsch. **6**, 61 (1927).
— Bindegewebsstudie. VIII. Über die Potenzen der Fibrozyten des erwachsenen Bindegewebes in vitro. Z. Zellforsch. **9**, 183 (1929).
Weimar, V.: Polymorphnuclear invasion of woundes cornea. J. exp. Med. **105**, 141 (1957).

Dr. G. Lassmann, Hygiene-Institut der Universität, Wien IX (Österreich), Kinderspitalgasse 15

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 164, 133—144 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Halle a. d. Saale
(Direktor: Prof. Dr. G. Badtke)

Angeborener durchgreifender Hornhautdefekt und komplexe Mißbildungen der vorderen Bulbusschnitte nebst Anomalien der Wirbelsäule bei einem Kaninchen-Jungtier nach O_2-Mangel-Schädigung am 9. Entwicklungstage

Von

G. Badtke

Mit 6 Textabbildungen

Einführung

Unklar sind auch heute noch gewisse Entwicklungsstörungen der Linse, vor allem im Stadium der Abschnürung des Linsenbläschens vom Oberflächenektoderm. Strittig ist besonders die Frage, ob und in welchem Umfang derartige Formbildungsfehler der Linse ursächlich zu komplexen Mißbildungen der vorderen Bulbusabschnitte in Beziehung gesetzt werden dürfen, die in der Literatur als Peterssche Defektbildung der Hornhaut und angeborenes Hornhautstaphylom bekannt sind. Die Mehrzahl der Autoren verhält sich gegenüber der ursprünglich von Peters gegebenen Deutung dieser Mißbildungsformen als direkte Folge einer Störung der Linsenabschnürung ablehnend und sucht vielmehr die entwicklungsmechanische Ursache der einschlägigen Veränderungen an Hornhaut, Vorderkammer, Iris usw. in einer primären Fehlentwicklung des am Aufbau dieser Organe beteiligten Mesenchyms, hervorgerufen durch einen Fehler im Induktionsgeschehen zwischen Augenbecher und Mesoderm.

Eine weitere Klärung dieser noch offenen Fragen durch Zufallsbefunde an älteren menschlichen und tierischen Augen, wie sie bisher in reichlicher Anzahl vorliegen, ist kaum zu erwarten, da in derartigen Bulbi in der Regel die sekundären degenerativen und reparativen Veränderungen zu umfangreich sind, als daß sichere Rückschlüsse auf die primär wesentlichen Entwicklungsvorgänge noch möglich wären. Nur selten konnte das Ausbleiben der Linsenabschnürung direkt nachgewiesen werden und dann in einem so frühen Stadium, daß die Auswirkungen der Entgleisung der Linsenentwicklung auf die Differenzierung der übrigen Organe des vorderen Augenabschnittes noch kaum sicher abzuschätzen waren (z. B. Hess bei einem 5 Tage alten Hühnerembryo, 1911; Vrabeç bei einem 24—26 mm langen menschlichen Embryo, 1954). Es bleibt somit zur Aufklärung der entwicklungsmechanischen Faktoren, die an der Entstehung der genannten Formbildungs-

störungen der vorderen Augenabschnitte maßgeblich beteiligt sind, in erster Linie das heute allgemein geübte Verfahren einer Reproduktion der als genbedingt bekannten Mißbildungen im Tierversuch.

Im Verlauf umfangreicher Experimente, die Degenhardt seit längerer Zeit zur Klarstellung von Fehlbildungen der Wirbelsäule an Kaninchen und Mäusen durchführte, zeigte sich nun, daß auch an den Augenanlagen der Versuchstiere, die mir dankenswerterweise zur Untersuchung und Auswertung überlassen wurden, nicht selten eindeutige, mehr oder minder schwere Anomalien zu finden waren. Zumeist handelte es sich dabei um Entwicklungsfehler im Bereich der Becherspalte, der Netzhaut und des Sehnerven. Es fehlten aber auch nicht Mißbildungen der vorderen Bulbusanteile, und unlängst konnte ich an anderer Stelle eine eindrucksvolle Beobachtung mitteilen, die genauere Rückschlüsse auf die Entstehung gewisser Defekte der Hornhaut, der Linse und anderer Einzelorgane im vorderen Bulbusbereich ermöglichte. Nachfolgend soll nun eine weitere derartige Beobachtung bei einem neugeborenen Kaninchen mitgeteilt und diskutiert werden, die meines Erachtens enge Beziehungen zum Formenkreis der angeborenen Staphylome aufzuweisen scheint.

Kasuistik

Neugeborenes Kaninchen Nr. 255. Zucht Nr. 63,3/58.

Das Muttertier wurde am 9. Tag der Trächtigkeit einem Sauerstoffmangel im Unterdruckverfahren, entsprechend einem Druck von 264 mm Hg ausgesetzt (Degenhardt-Münster).

Befund

Rechtes Auge. Bulbus stark mikrophthalmisch. Die Hornhaut ist in ihren vorderen Schichten gut differenziert, jedoch ist nicht überall Epithel vorhanden. Die hinteren Hornhautschichten fehlen (Abb. 1). Ebenso ist keine Vorderkammer vorhanden. Den hinteren Schichten des Hornhautstromas liegt die in Zerfall begriffene Linse direkt an; die Linsenkapsel ist nur teilweise, vor allem hinten und in den rechten seitlichen Partien, erhalten (Abb. 1). Auf der linken Seite sieht man stark gewucherte und etwas atypische Linsenepithelien, die zum Teil ebenfalls in Degeneration begriffen und mit nach hinten abgedrängten Ciliarfortsätzen verwachsen sind (Abb. 1). Weitere zerfallende Linsenfasern findet man zwischen Hornhaut und Ciliarkörperstumpf, seitlich abgesprengt; noch andere Linsenreste sind hinter dem Ciliarkörper, einzelne Fasern sogar hinter der Netzhaut im Glaskörperraum gelegen.

Die Iris fehlt. Es besteht ein breites Ciliarkörpercolobom, dessen Spalt reichlich mesenchymale Wucherungen enthält. Dieses gewucherte Mesenchym zieht von der Hornhaut-Lederhaut aus beiderseits der Linsenreste nach hinten (Abb. 1); es drängt die Ciliarkörperstümpfe mit atypischen Ciliarfortsätzen seitlich ab, so daß auf einer Seite der Ciliarkörperstumpf sogar hinter der Linse liegt, wo er an die Kapsel bzw. die gewucherten Kapselepithelien fest angeheftet ist. Das Mesoderm umgibt stellenweise das Linsenrudiment auch von hinten. Gewuchertes und ungeordnetes Linsenepithel ist stellenweise (rechts und links hinten) auch innerhalb der Linsenkapsel zu finden.

Auf anderen Schnitten ist die vordere Linsenkapsel sehr verdickt und gequollen und geht ohne scharfe Grenze in das Hornhautstroma über, mit dem sie verwachsen ist. In einer Reihe von Schnitten stellt sich ein dicker hinterer Kapselstar aus gewucherten Linsenepithelien dar.

Im untersten Bulbussegment ist der Mesodermzapfen einheitlich in der Mittellinie gelegen; er schließt hier einige zerfallene Linsenfasern ein und enthält außer mesenchymalen Elementen Verbände von irregulär gewucherten Kapselepithelien, die vorn wieder fest mit der Hornhaut verwachsen sind und zum Teil das Stroma infiltrieren (Abb. 2).

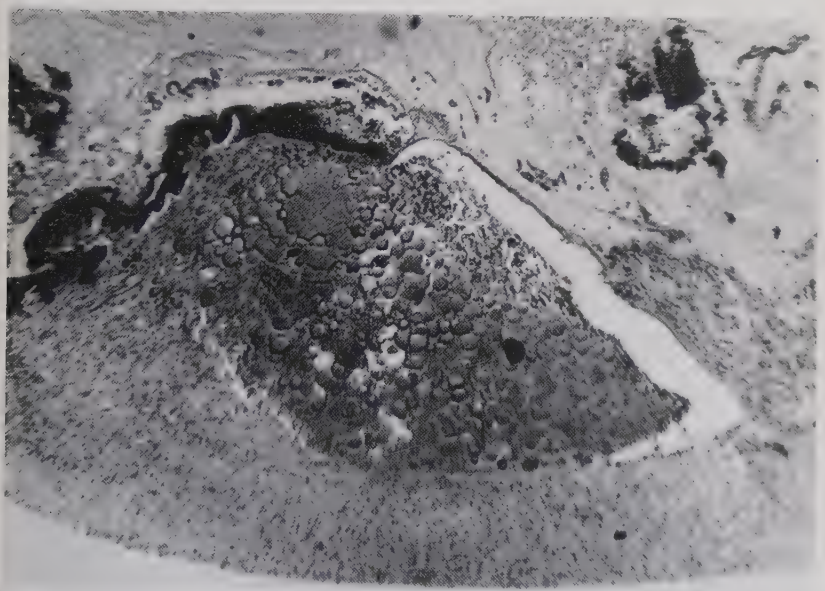


Abb. 1. Neugeborenes Kaninchen Nr. 255. Zucht 63,3/58. Rechtes Auge. Übersichtsphotographie eines Schnittes durch die vorderen Augenabschnitte. — Die zerfallende Linse befindet sich in Resorption und ist mit der Hornhaut verwachsen. Beiderseits der Linse ziehen Bindegewebsformationen von der Hornhaut-Lederhaut nach hinten und drängen Teile des Ciliarkörpers und der Iris nach hinten ab, wo sie mit der hinteren Linsenkapsel verwachsen sind

Das Kolobom erstreckt sich über den Fundus bis an die Papille, die es in der unteren Hälfte umgreift. Der Defekt des Pigmentepithels im Kolobombereich und die breite Eversion der Netzhaut an den Rändern des Kolobomspaltes sind deutlich zu erkennen; hier ist die Netzhautduplikatur bereits ziemlich atrophisch. Die Papille selbst ist total kolobomatös ausgehöhlt und enthält zerfallende Netzhautelemente, wie überhaupt die Netzhaut weitgehend in Degeneration begriffen ist.

Linkes Auge. Auch der linke Bulbus ist stark mikrophthalmisch. In der sonst gut gestalteten Hornhaut, der allerdings das Descemetsche Endothel fehlt, findet sich zentral eine kleine, makroskopisch nicht zu erkennende und alle Schichten durchsetzende Lücke (Abb. 3). Die Ränder des Defektes sind scharf und abgerundet (Abb. 4). In einzelnen Schnitten ist eine Capillare getroffen. Im Hornhautdefekt sieht man abgesprengte Pigmentepithelien und einzelne unpigmentierte Epithelien. In den an das Hornhautloch angrenzenden Bezirken erweist sich das Stroma

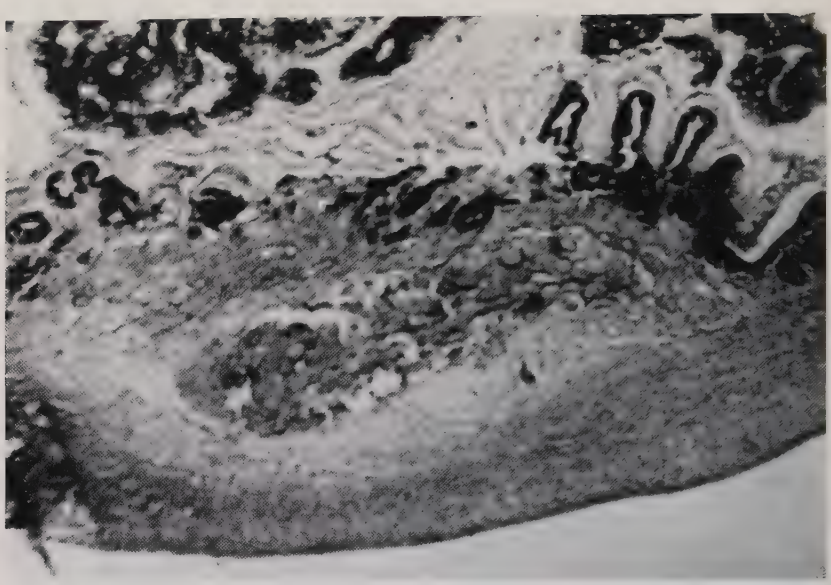


Abb. 2. Dasselbe Auge wie in der vorhergehenden Abbildung. Horizontalschnitt etwas weiter unten. — Unten sind Teile der zerfallenden Linse in die von der Hornhaut-Lederhaut ausgehenden Bindegewebswucherungen eingebettet. Ciliarkörperkolobom

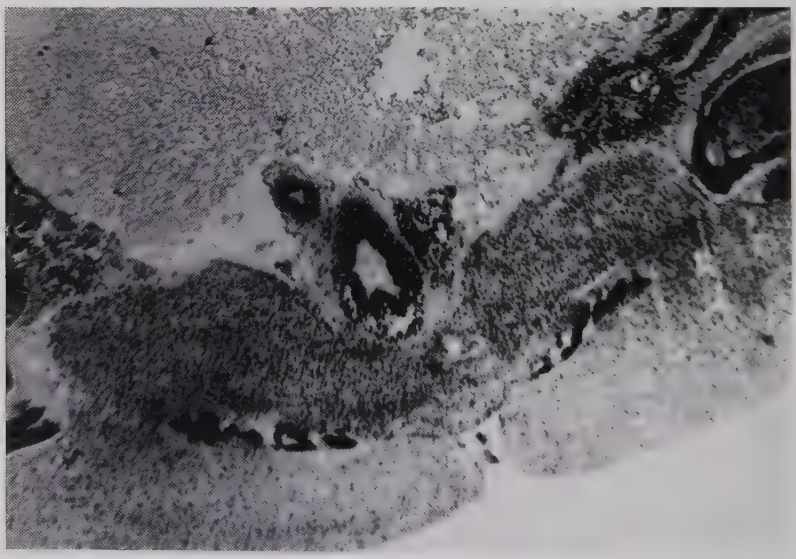


Abb. 3. Linker Bulbus desselben Tieres. Horizontalschnitt durch die Mitte des Auges; vorderster Bulbusabschnitt. — Zentraler penetrierender Defekt in der Hornhautmitte (im Bild unten), darin abgestoßene pigmentierte und unpigmentierte Epithelien. Hinter der Hornhaut schmales, spaltförmiges Lumen der Vorderkammer mit Resten der Iris. Dahinter kompakte Bindegewebsmasse, die seitlich rechts und links ohne scharfe Grenze in das Hornhautstroma übergeht. Hinter der Bindegewebsmasse Netzhautrosetten

verdünnt, die Hornhautoberfläche gleichsam dellenartig eingezogen. Hinter der Hornhaut findet sich ein schmaler Spalt, der in der Nachbarschaft des Hornhautloches allerdings nur recht kümmerlich ausgebildet ist (Abb. 3). Gegen die Hornhaut ist er durch eine dünne homogene Membran, wahrscheinlich die Descemetsche Membran, abgegrenzt; nach rückwärts ist er durch eine breite homogene Membran abgeschlossen, die durch ihre Dicke und Färbung sich einwandfrei als Linsenkapsel erweist (Abb. 4). Im Spalt finden sich beiderseits seitlich kümmerliche Reste der Iris in Gestalt von Pigmentepithelien. Hinter dem Spalt liegt

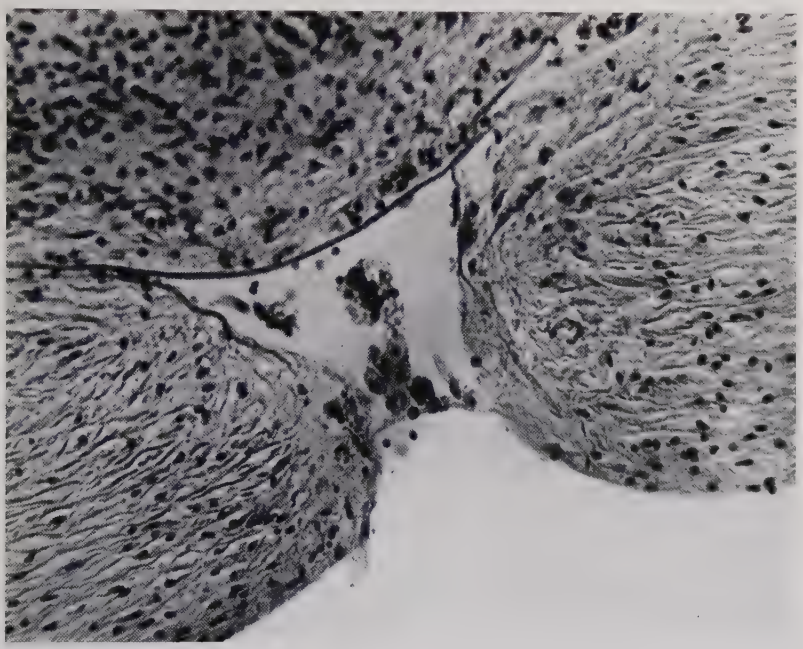


Abb. 4. Derselbe Schnitt wie in Abb. 3. Starke Vergrößerung des Hornhautloches. Man sieht deutlich die Epithelien im Hornhautdefekt, ebenso die Linsenkapsel, die das dahinter liegende Mesoderm nach vorn abgrenzt

reichlich lockeres Mesenchym (Abb. 4), das beiderseits den Spalt umgreift und dort ohne scharfe Grenze in das Hornhautstroma übergeht. Seitlich des Mesenchyms sieht man, wie im rechten Bulbus, abgedrängte und atypische Ciliarfortsätze, die den Rand eines breiten Koloboms darstellen (Abb. 3). Direkt hinter dem Mesenchym liegt die weitgehend destruierte Netzhaut, in der vorn zwei Rosetten zu sehen sind (Abb. 3). Das Kolobom endet, anders als im rechten Auge, bereits weitab von der Papille.

Zusammenfassung und Diskussion

Bei einem neugeborenen Kaninchen aus den Versuchsreihen Degenhardts, dessen Muttertier am 9. Tag der Trächtigkeit einem vierstündigen O_2-Mangel (entsprechend einem Unterdruck von 264 mm Hg) ausgesetzt worden war, wurden außer gewissen Anomalien der Wirbelsäule Mißbildungen der Augen gefunden. Die Veränderungen der Wirbel-

säule werden an anderer Stelle und in anderem Zusammenhang noch gesondert besprochen und können deshalb hier vernachlässigt werden.

An den Augen deckte die Untersuchung folgende Formbildungsstörungen auf:

1. Beidseitige Mikrophthalmie mit typischen Kolobomen; das Kolobom des rechten Auges erstreckt sich vom Augenbecherrand bis zur Papilla nervi optici, dasjenige des linken Auges betrifft nur die vorderen Bulbusabschnitte.

2. Ungewöhnlich starke mesenchymale Gewebsbildungen im Kolobomspalt, die vorn bis zum Limbus corneae reichen und weiter hinten Irisreste und Linse mehr oder minder umhüllen.

3. Eine beidseitige komplexe Formbildungsstörung des ganzen vorderen Bulbusabschnitts, in welche die Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Ciliarkörper und Linse einbegriffen sind und die nicht allein auf die Kolobombildung bezogen werden kann. Im rechten Bulbus fehlen großenteils die hinteren Parenchymschichten der Hornhaut sowie die Descemetschen Organe. Die Linsenkapsel ist teilweise mit dem Hornhautstroma verwachsen; in anderen seitlichen Bezirken geht das Stroma ohne scharfe Grenze in mesenchymale Gewebswucherungen über, die zum Teil dem Kolobomspalt entspringen, zum anderen Teil ihren Ausgang von den Mesenchymelementen aus der Umgebung des vorderen Randes des Augenbechers genommen haben und eigentlich hätten Descemetsche Organe, Irisstroma, Pupillarmembran und Ciliarkörperstrukturen entwickeln müssen.

4. Schwere Verbildungen der Linsen. Im *rechten* Bulbus zeigt sich die in Zerfall und Resorption begriffene Linse mit dem Hornhautstroma verwachsen; abgesprengte Teile der Linse liegen vor und hinter den Irisresten, ebenso eingebettet in die mit dem Hornhautparenchym verwachsenen Mesodermstrukturen; an mehreren Stellen finden sich Kapselstarbildungen aus gewucherten Linsenepithelien. Im *linken* Bulbus besteht Aphakie; nur Teile der vorderen Kapsel sind sichtbar und bilden die hintere Grenze eines teilweise vorhandenen Vorderkammerspaltes; dahinter liegt eine Bindegewebsmasse, die ihrerseits enge Bindungen an die Mesodermformationen des Kolobomspaltes aufweist.

5. Die Hornhaut des linken Auges weist zentral einen kleinen, rundlichen, durchgreifenden Defekt auf, in dem Pigmentepithelien und unpigmentierte Epithelien — vermutlich Linsenepithelien — gelegen sind. Der Lochrand ist scharf begrenzt und nach vorn und hinten rundlich abgebogen. Entzündliche Erscheinungen fehlen durchaus. In der nächsten Umgebung des Loches ist das Hornhautparenchym verdünnt, die Hornhautoberfläche eingezogen.

Für die allgemeine *Beurteilung* und *Einordnung* der Veränderungen in beiden Augen sind vier Tatsachen von hervorragender Bedeutung,

die einen Irrtum weitgehend ausschließen. Erstens fehlen Anzeichen einer frischen oder älteren Entzündung vollständig; weder sind zellige Infiltrationen vorhanden noch Exsudationen oder Granulations- und Narbengewebe. Zweitens sind die Kolobome beider Augen unbestreitbar sichere Mißbildungen. Drittens spricht das Auftreten der zu diskutierenden Augenveränderungen bei einem während der embryonalen Frühentwicklung experimentell geschädigten Tier schon deshalb für echte Formbildungsstörung, weil nicht nur bei diesem Tier, sondern auch bei seinen Wurfgeschwistern und sehr zahlreichen weiteren Tieren dieser von Degenhardt seit vielen Jahren durchgeführten Versuchsreihen typische Mißbildungen der Wirbelsäule vorhanden sind. Viertens konnte bei einem weiteren Tier dieser Versuchsreihen vor einiger Zeit ein sehr ähnlicher Befund erhoben werden, dessen Mißbildungscharakter nicht anzuzweifeln war.

Somit kann unter Berücksichtigung dieser vier Fakten der Charakter der in beiden Bulbi vorhandenen Veränderungen als echte Mißbildungen auf Grund pathologischer Entwicklungsschritte der Augenanlagen sicher bestimmt werden. Es wäre abwegig, etwa nur die Kolobombildungen als echte Entwicklungsanomalien aufzufassen, für die weiteren Deformationen der Linse und der vorderen Bulbusabschnitte dagegen nach einer andersartigen, entzündlichen Entstehungsursache zu suchen; außerdem fehlen, wie bereits vermerkt, Anhaltspunkte für eine frische oder ältere Entzündung vollkommen.

Es wäre nunmehr zu klären, in welche Mißbildungsform die einzelnen Anomalien einzuordnen sind. Die Herkunft der Kolobome von Verschlußstörungen der Becherspalte steht außer Frage und bedarf keiner weiteren Diskussion. Die übrigen Anomalien sind zu vielgestaltig, um ebenfalls im ganzen den kolobomatösen Fehlbildungen der Augenbecher zugeordnet werden zu können. Vielmehr muß ihre Stellung zu anderen bekannten Anomalien der vorderen Augenabschnitte untersucht werden. In Frage kommen: 1. Kryptophthalmus; 2. Peterssche Defektbildung der Hornhaut; 3. angeborene Staphylome der Hornhaut; 4. Störungen der Linsenentwicklung, insbesondere während der Abschnürung der Linsenbläschen vom Oberflächenektoderm.

Ein *Kryptophthalmus* ist auszuschließen, da einerseits die Augenlider dieses Tieres gut entwickelt sind und da andererseits auch die Hornhaut weitaus besser differenziert erscheint als bei kryptophthalmischen Fehlbildungen, bei denen sie ganz oder fast ganz zu fehlen pflegt.

Eine Klassifizierung als einfache *Peterssche Defektbildung* erscheint unbefriedigend, weil hierfür die Mißbildung zu vielfältig, zu umfangreich und zu schwer sind. Es ist kaum glaublich, daß bei Überleben des Tieres durch Vernarbung, degenerative und reparative Prozesse späterhin

nur ein der Petersschen Defektbildung ähnliches Bild erreicht worden wäre.

Weit eher dürfte sich dann ein Zustand herausgebildet haben, der dem sogenannten *angeborenen Staphylom* der Hornhaut zugeordnet werden könnte. Ist auch bei dem kurz nach der Geburt getöteten Tier von einer staphylomatösen Vorbuckelung der Cornea noch nichts zu sehen, so bestehen doch schon Veränderungen der tiefen Schichten, die klinisch als diffuse Hornhauttrübung imponiert hätten. Jedenfalls wäre im rechten Bulbus im Laufe der Zeit die Linse gänzlich resorbiert worden — im linken Bulbus ist dieser Zustand bereits erreicht —, der zentrale Hornhautdefekt des linken Auges wäre bindegewebig vernarbt, der Rest des Vorderkammerspalts verschwunden. Im ganzen würde sich bei weiterer Ausreifung später beiderseits hinter der total getrübten Hornhaut und histologisch mit dieser eng verbunden eine einheitliche Bindegewebsmasse gefunden haben, die vielleicht noch Reste der Iris und eventuell der Linsenkapsel (im linken Auge) enthalten hätte. Mit anderen Worten, es besteht guter Grund zu der Annahme, daß als Endergebnis beim Überleben des Tieres ein Zustand erreicht worden wäre, der gewissen schweren Formen des angeborenen, nichtentzündlichen Hornhautstaphyloms durchaus entsprochen hätte, und es erscheint meines Erachtens berechtigt, die Mißbildungen der vorderen Augenabschnitte des demonstrierten Tieres generell in den Formenkreis dieser Mißbildungsgruppe einzuordnen.

Einer besonderen Würdigung bedürfen noch der Hornhautdefekt des linken Bulbus und die Linsenveränderungen beider Bulbi, vermögen sie doch prinzipiell etwas zur Genese der angeborenen Hornhauttrübungen auszusagen. Kein Zweifel kann darüber bestehen, daß es sich hier um eine sekundäre Aphakie handelt. Dafür spricht das Vorhandensein eines Restes der Linsenkapsel im linken Auge ebenso, wie der Zustand des Linsenrudiments des rechten Auges eine fortschreitende Resorption erkennen läßt, die eben im linken Bulbus schon fast völlig zum Abschluß gekommen ist.

Wo aber ist der Ausgangspunkt für die Störung der Linsenentwicklung zu suchen? Die Antwort auf diese Frage ergibt sich einmal aus der An- und Einlagerung des Linsenrudiments des rechten Auges in die in ihrer Entwicklung gestörte Hornhaut, zum anderen aus dem eigenartigen, aber ganz typischen durchgreifenden Hornhautdefekt des linken Auges, der nicht isoliert, sondern nur in Verbindung mit der hier vorhandenen Aphakie betrachtet werden darf. Ebenso muß zur Deutung der an anderer Stelle veröffentlichte Befund des bereits erwähnten Kaninchenjungtieres Nr. 1112 aus den Versuchsreihen Degenhardts herangezogen werden. Dort bestand ein gleichartiger, aber wesentlich größerer, penetrierender Hornhautdefekt, und das Linsenepithel wies am Rand des

Defektes eine feste Verbindung mit dem Hornhautepithel auf (Abb. 5, 6). Fehlt im vorliegenden Fall nun auch eine solche Verbindung — die Linsenresorption ist insgesamt viel weiter vorgeschritten als beim Tier 1112 —, so weisen beide Befunde doch so wesentliche, übereinstimmende Merkmale auf, daß mir hinsichtlich der entwicklungsmechanischen Deutung beide Befunde identisch zu sein scheinen; d. h. auch im vorliegenden Fall muß meines Erachtens den Formbildungsstörungen der vorderen Bulbusabschnitte eine Störung der Abschnürung des Linsenbläschens zugrunde liegen, und zwar in beiden Augen. Die Kolobombildung bleibt von dieser Deutung unberührt; sie präsentiert das Ergebnis eines

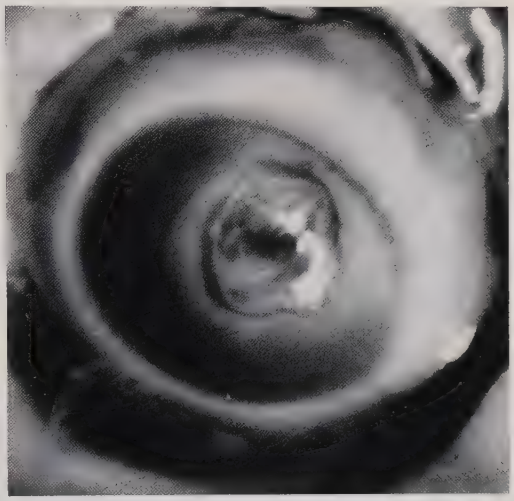


Abb. 5. Linkes mikrophthalmisches Auge eines Kaninchen-Jungtieres, dessen Mutter in der zweiten Hälfte des 9. Trächtigkeitstages einem O_2-Mangel ausgesetzt wurde. Parazentral nach oben temporal findet sich ein etwa 2×3 mm großer, annähernd rundlicher und scharfrandiger Hornhautdefekt, der alle Schichten durchsetzt. Eine zarte Membran wölbt sich cystisch durch den Defekt nach vorn. (Nach BADTKE.)

Abb. 6. Dasselbe Auge wie in Abb. 5. Vorderer Abschnitt des Bulbus in stärkerer Vergrößerung. — Man erkennt bereits, daß das Linsenepithel hinter der Iris unvollkommene Faserstrukturen gebildet hat und daß es in das Hornhautoberflächenepithel übergeht, das seinerseits um den Lochrand herum nach hinten zieht. (Nach BADTKE.)

parallel laufenden Prozesses im Bereich der Augenbecherspalte, der allerdings auf dieselbe teratogene Kausa zurückzuführen ist, die Noxe des O_2-Mangels am 9. Entwicklungstage.

In ihren Hauptstufen dürfte die Fehlentwicklung beider Augen des Tieres 255 folgenden Gang genommen haben: Das prospektive Linsenepithel des Ektoderms wurde zur Zeit der Induktion, eventuell im ersten Beginn der Bildung der Linsenplatte durch den experimentellen O_2-Mangel geschädigt. In der Folge entwickelten sich zwar Linsengrube und -bläschen, es resultierte jedoch eine Störung bei der Abschnürung des Bläschens, die besonders im linken Bulbus so andauernd war, daß hier die Anlage des Hornhautparenchyms und der Descemetschen Organe im Bereich der Anheftungsstelle der Linse ans Ektoderm verhindert wurde; es blieb ein Hornhautdefekt zurück, der zur Zeit der Geburt durch sekundäre bindegewebige Vernarbung noch nicht verschlossen war. Danach mag die Differenzierung der Linsenfasern und der Linsenkapsel bis zu einer gewissen Stufe, die etwa aus dem Linsenbefund des rechten Auges ersichtlich ist, fortgeschritten sein, woraufhin jedoch ein Zerfall einsetzte nebst Ausstoßung der zerfallenden Linsenelemente in den Bindehautsack (vgl. auch den Befund von Vrabeç bei einem menschlichen Embryo). Zurück blieb ein zur Zeit der Geburt noch sichtbarer Rest der vorderen Linsenkapsel. Weitere Reste des Linsensackes dürften von den beschriebenen Mesenchymmassen infiltriert worden sein, so daß links der Bindegewebsformation hinter der Linsenkapsel mindestens teilweise der Charakter einer sogenannten fibrösen Pseudophakie zugemessen werden kann. Im rechten Bulbus war jedenfalls die Störung der Linsenabschnürung vom Ektoderm nicht so langdauernd, daß eine penetrierende Defektbildung resultieren mußte; die vorderen Schichten auch des Hornhautparenchyms konnten angelegt und differenziert werden. Wohl aber verblieb die Linse teilweise im Bereich der hinteren Hornhautabschnitte und wurde hier von Bindegewebe umgeben. Außerdem erreichte die in ihrer Anlage geschädigte Linse nicht ihre volle Reife; die Linsenfasern gingen langsam zugrunde und verfielen der Resorption durch das umgebende Bindegewebe, die zur Zeit der Geburt und Tötung des Tieres noch nicht abgeschlossen war, bei Überleben aber zweifellos im Laufe der Zeit vollendet worden wäre.

Hand in Hand mit der Fehlentwicklung der Linse ging nun die pathologische Entwicklung des Mesenchyms aus der Umgebung des vorderen Augenbecherbezirks, mit dem Endergebnis einer komplexen Formbildungsstörung der hinteren Hornhautabschnitte, der Iris, der Vorderkammer usw., wobei sich natürlich auch gewebliche Gemeinsamkeiten mit den Kolobomen und dem Mesenchym der Kolobomspalten herausbildeten, die schließlich den zur Zeit der Geburt erreichten Gesamt-

status bedingten. Der Umfang dieser Veränderungen sowie die Kolobome beider Bulbi weisen darauf hin, daß außer dem Reaktionssystem des Oberflächenektoderms auch der Induktor (Augenblase) selbst geschädigt wurde.

Bei der Beurteilung des einseitigen, kürzlich publizierten Befundes des schon erwähnten Kaninchenjungtieres 1112 aus den Zuchten Degenhardts kam ich zu der Schlußfolgerung, daß es sich um eine Störung im Abschnürungsvorgang des Linsenbläschens handeln müsse, daß eine Einordnung des Befundes in den Formenkreis der Petersschen Defektbildung oder der nichtentzündlichen angeborenen Hornhautstaphylome jedoch nicht hinreichend zu begründen sei. Angesichts der jetzt vorliegenden Befunde des oben demonstrierten Tieres 255 und unter Berücksichtigung des vermutlichen weiteren Entwicklungsganges bei Überleben beider Tiere muß ich diese Auffassung revidieren. Es erscheint mir nunmehr eher die Annahme berechtigt, daß in beiden Fällen durch fortschreitende Vernarbung der Defekte sich allmählich ein Endzustand herausgebildet haben würde, der dem angeborenen Hornhautstaphylom entsprechen müßte bzw. im Bulbus des Tieres 1112 eventuell auch einer der schwereren Formen der Petersschen Defektbildung. Als Grundlage der Mißbildung ist in beiden Fällen in erster Linie die Störung der Linsenentwicklung anzunehmen, wie die Befunde auffällig demonstrieren. Eine Untermauerung wird diese Auffassung — das sei an dieser Stelle bereits angedeutet — durch weitere Beobachtungen an Augen von neugeborenen Mäusen aus den Versuchsreihen Degenhardts erfahren, deren Bearbeitung noch nicht abgeschlossen ist und über die zu gegebener Zeit berichtet werden wird. Wenn damit auch keineswegs behauptet werden soll, daß Petersshe Defektbildung und angeborenes Hornhautstaphylom generell auf primäre Störungen der Linsenabschnürung zurückzuführen seien, wie Peters seinerzeit glaubte, so dürfte für einen Teil der Fälle der von Peters angenommene Entwicklungsgang doch zutreffen. In anderen Fällen ohne entsprechende nachweisbare Defekte der Linse behält jedenfalls die Deutung der primären Mesenchymschädigung — wie sie von zahlreichen und namhaften Autoren gegeben wurde — auf der Basis eines Fehlers im Induktions-Reaktionssystem der Augenblase und des Oberflächenektoderms bzw. des Mesenchyms in der Umgebung des Augenbecherrandes ihre Berechtigung.

Die Frage nach den kausalen Faktoren — Gene oder exogene Noxen — soll hier nicht näher erörtert werden. Es wird dies an anderer Stelle und in anderem Zusammenhang erfolgen. Es sei lediglich bemerkt, daß im vorliegenden Fall der O_2-Mangel am 9. Entwicklungstag wenigstens ein wichtiger Teilfaktor beim Abgleiten der Entwicklung in pathologische Bahnen gewesen sein dürfte.

Zusammenfassung

Es wird eine doppelseitige komplexe Mißbildung der vorderen Bulbusabschnitte demonstriert, die in Gemeinschaft mit Kolobom und Mikrophthalmus sowie Mißbildungen der Wirbelsäule bei einem Kaninchen-Jungtier aus den O_2-Mangel-Versuchsreihen Degenhardts beobachtet wurde. Unter Berücksichtigung aller in Frage kommenden entwicklungsmechanischen Faktoren sowie des wahrscheinlich weiteren Entwicklungsganges bei Überleben des Tieres und unter Berücksichtigung eines gleichartigen Befundes bei einem anderen Tier dieser Versuchsreihen erscheint die Schlußfolgerung erlaubt, daß es sich um induzierte primäre Störungen der Linse im Stadium der Abschnürung des Linsenbläschens handelt, die im weiteren Verlauf die bestehende komplexe Mißbildung der vorderen Bulbusabschnitte bedingte und bei Überleben des Tieres einen Endzustand herbeigeführt hätte, der in den Formenkreis der angeborenen Hornhautstaphylome einzugliedern wäre.

Literatur

Badtke, G.: Die Mißbildungen des menschlichen Auges. In Velhagen, Der Augenarzt, Bd. IV. Leipzig: VEB Georg Thieme 1961.

— Über eine seltene Entwicklungsstörung der Linsenanlage im Kaninchenauge nach O_2-Mangel-Schädigung des trächtigen Muttertieres. Wiss. Z. Univ. Halle, math.-nat. Reihe **10**, 4 (1961).

Weitere Literatur siehe in den angeführten Arbeiten.

Prof. Dr. G. Badtke,
Direktor der Universitäts-Augenklinik,
Halle a. d. Saale, Leninstraße 22

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

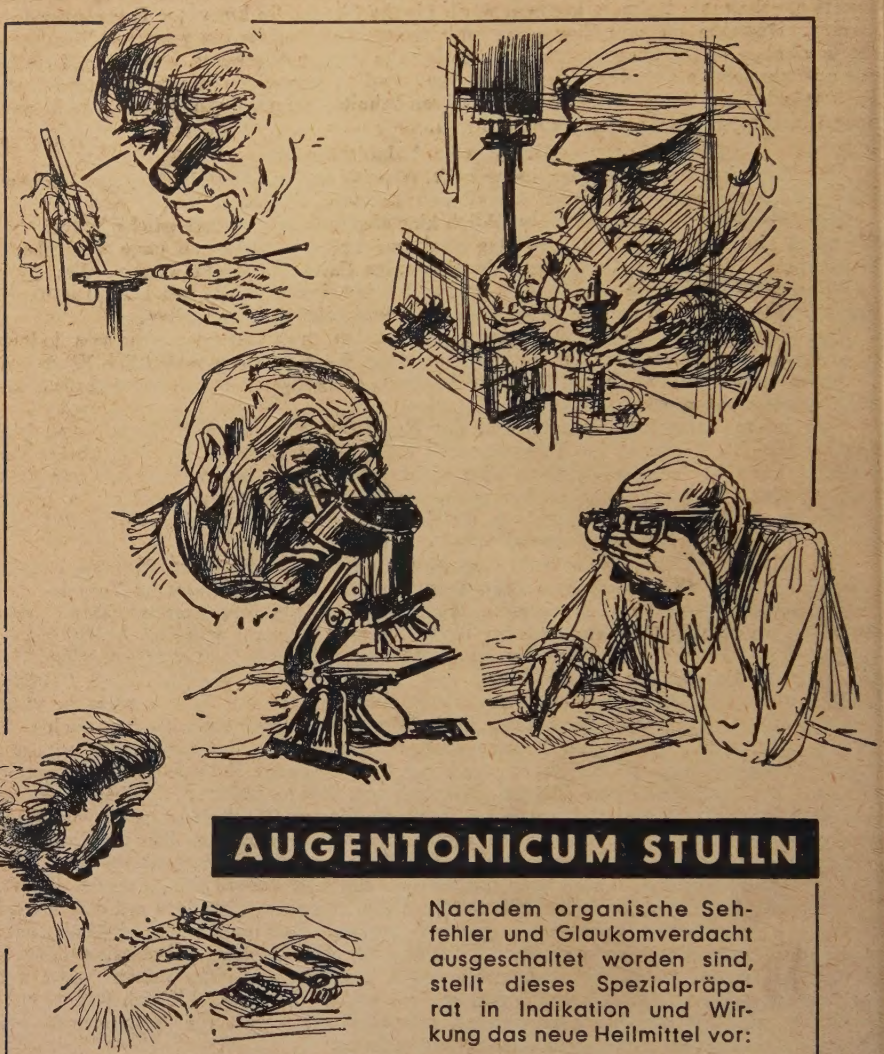
Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.



AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.

Abteilung Pharmazeutische Chemie

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany